UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1961 N° 97

LA FIBRE MUSCULAIRE STRIÉE

à l'état normal

et au cours des myopathies

Etude en microscopie optique et électronique

Travail de la Clinique médicale infantile du Pofesseur SOREL,
du laboratoire d'Anatomie Pathologique du Professeur J. FABRE
et du Centre National d'Optique Electronique (Directeur G. DUPOUY)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement en Octobre 1961

PAR

Josette SALANOVA-DUPUY

MEMBRES DU JURY..

MM. SOREL, *Président.*
VIRENQUE
BARDIER
BOUISSOU
} *Assesseurs*
PASQUIER, *Suppléant.*

IMPRIMERIE TOULOUSAINE Vve LION
16, RUE LAKANAL, 16
TOULOUSE

1961

R. UNIV.
BIBLIOTH.
LEIDEN

A MON MARI

AUX MIENS

A MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. SOREL

Professeur de Clinique médicale infantile

et de Puériculture

Chevalier de la Légion d'Honneur

Depuis que vous nous avez accueillie dans votre Service de Médecine infantile, nous avons pu admirer chaque jour la rigueur de votre sens clinique et vos profondes qualités humaines.

Nous sommes très honorée d'être comptée au nombre de vos élèves. Que ce travail soit le modeste témoignage de notre vive reconnaissance et de notre respectueux et fidèle attachement.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

Monsieur le Professeur J. VIRENQUE

Professeur de Clinique chirurgicale infantile et d'Orthopédie
Chirurgien des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

Dès le début de nos études médicales, vous avez été pour nous le maître dont l'enseignement force l'admiration. Nous avons toujours trouvé auprès de vous aide et conseil dans les moments difficiles. Votre présence dans notre jury de thèse est pour nous une grande joie.

Nous vous prions de croire à notre très sincère gratitude et à notre profond attachement,

Monsieur le Professeur A. BARDIER

Professeur Agrégé de Pédiatrie
Médecin des Hôpitaux

Vous avez toujours été pour nous un maître plein de bienveillance. Votre enseignement clair et précis, prodigué avec amabilité et simplicité, a largement contribué à notre formation de pédiatre.

Soyez assuré de notre respectueuse admiration et de notre fidèle reconnaissance.

Monsieur le Professeur H. BOUISSOU

Maître de Conférence Agrégé à la Faculté
Médecin Assistant des Hôpitaux

Vous nous avez guidée dans ce travail, étant à la fois pour nous un maître et un ami.

Veuillez trouver ici l'expression de notre très sincère gratitude.

Monsieur le Professeur M. PASQUIÉ

Professeur Agrégé à la Faculté
Chirurgien des Hôpitaux

Nous vous assurons de notre respectueuse considération et de notre vive reconnaissance pour la bienveillance que vous nous avez toujours témoignée.

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ
ET DES HOPITAUX

A NOS CHEFS DE CONFÉRENCE D'EXTERNAT
ET D'INTERNAT

A NOS MAITRES ET AMIS DE LA CLINIQUE
MÉDICALE INFANTILE

A NOS AMIS DE L'INTERNAT

Avant-propos

Nous tenons à remercier tous ceux qui ont permis la réalisation de notre travail.

Les coupes d'histologie ont été étudiées dans le Laboratoire d'Anatomie pathologique de

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. FABRE
Professeur d'Anatomie pathologique
Médecin-Assistant d'Anatomie pathologique
des Hôpitaux.

Nous l'assurons de notre respectueuse considération et de notre profonde gratitude.

La partie électronique de notre travail a pu être réalisée dans le Laboratoire d'Optique Electronique que dirige

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. DUPOUY
Membre de l'Institut
Directeur Général Honoraire du C.N.R.S.
Directeur du Laboratoire National d'Optique
Electronique du C.N.R.S.
Doyen Honoraire de la Faculté des Sciences de Toulouse
Commandeur de la Légion d'Honneur

Nous le remercions pour les conditions de travail qu'il nous a aimablement accordées et le prions de croire à notre déférente admiration.

Nous voulons dire notre amicale reconnaissance à l'équipe médicale du Laboratoire d'Optique Electronique,

les Docteurs MOREAU
SUC
PUTOIS
RIBET
REGNIER
IZARD.

MONSIEUR LE DOCTEUR M. CAHUZAC *nous a aimablement accueillie dans son Centre de Rééducation d'handicapés moteurs de Ramonville-Saint-Agne. Qu'il soit assuré de notre très sincère gratitude.*

Nous associons à notre reconnaissance MONSIEUR LE DOCTEUR J. BÉNAZET, *qui a réalisé les examens électromyographiques de nos petits malades, et* MONSIEUR LE DOCTEUR R. PÉTEL, *qui nous a permis à plusieurs reprises de multiplier le champ de nos investigations.*

Les TECNICIENS DU C.N.R.S. *nous ont apporté leur aide précieuse avec toujours beaucoup d'amabilité. Nous les remercions vivement, et tout particulièrement* MONSIEUR DURRIEU, MADAME RJEPKA *et* MADAME QUERCY, *dont le zèle discret et souriant est à la base même de ce travail.*

Enfin nous disons toute notre gratitude à tous ceux qui, dans le Laboratoire d'Anatomie pathologique et dans les Services de Médecine et de Chirurgie infantiles, nous ont aidée dans l'élaboration de notre thèse.

Plan

Introduction.

Chapitre premier. — Matériel d'étude et technique.

Chap. II. — La fibre musculaire à l'état normal.

I. *Historique.*
II. *Généralités.*
III. *Etude histologique.*
IV. *Etude en microscopie électronique.*
V. *Histophysiologie.*

Chap. III. — La fibre musculaire au cours des myopathies.

I. *Rappel clinique.*
II. *Observations.*
III. *Etude histologique.*
IV. *Etude en microscopie électronique.*

Conclusions.

Iconographie.

Bibliographie.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548920_0061

Introduction

La structure de la fibre musculaire striée, déjà entrevue par les histologistes du siècle dernier, a fait l'objet ces dernières années d'assez nombreux travaux en microscopie électronique.

Du point de vue pathologique, depuis les premières biopsies musculaires pratiquées en 1868 par DUCHENNE (de Boulogne), on a appris à reconnaître les aspects de la fibre myopathique en microscopie optique. Par contre, nous n'avons retrouvé dans toute la littérature que la seule publication de VAN BREEMEN (1960) concernant l'ultrastructure des fibres dystrophiques.

La rareté des travaux antérieurs nous a donc amenée à étudier la fibre musculaire dans les myopathies en microscopie électronique, en nous basant sur les connaissances histologiques classiques. La bonne compréhension des modifications pathologiques nécessitait toutefois auparavant une étude précise de la fibre à l'état normal ; ce sont ces notions qui nous ont guidée dans l'élaboration du plan de notre travail.

Après l'énoncé des techniques utilisées, nous envisagerons la structure et l'ultrastructure de la fibre musculaire striée des muscles volontaires, en terminant sur un rappel de son histo-physiologie. Nous aborderons ensuite l'étude des modifications de la fibre au cours des myopathies, en nous limitant à trois de ces affec-

tions : la maladie de Duchenne, la maladie de Landouzy-Déjerine et la maladie de Steinert. Nous décrirons d'abord leurs aspects histologiques, pour pénétrer ensuite dans le domaine de la microscopie électronique. Nos constatations étant uniquement basées sur nos observations personnelles, comme tout travail novateur, elles seront forcément incomplètes, voire peut-être inexactes à la lumière des travaux ultérieurs.

CHAPITRE PREMIER

Matériel d'étude et Technique

I. — Matériel d'étude

Nous avons étudié six muscles normaux prélevés, soit au cours d'une intervention chirurgicale, soit immédiatement après la mort ; ils se répartissent de la façon suivante :

2 muscles de nourrisson (2 et 8 mois),
2 muscles d'enfant (2 et 9 ans),
1 muscle d'adulte.

Pour ce qui est du muscle myopathique, depuis que notre sujet de thèse nous a été confié, en octobre 1959, nous avons pu observer, dans la Clinique médicale infantile de notre Maître le Professeur Sorel, onze maladies de Duchenne et trois maladies de Steinert. Les quatre muscles atteints de maladie de Landouzy-Déjérine, que nous avons examinés en microscopie optique, avaient été prélevés avant le début de notre travail, aussi n'avons-nous pas pu compléter leur étude en microscopie électronique, celle-ci nécessitant une préparation spéciale au moment de la biopsie.

II. — Techniques

1) *La biopsie.*

La biopsie musculaire nécessite une technique minutieuse car le muscle est un tissu fragile qui se dilacère facilement ; le moindre traumatisme lors du prélèvement entraîne des lésions qui rendent difficile, voire impossible, l'interprétation des coupes.

L'anesthésie locale tout d'abord demande certaines précautions. Elle doit porter en dehors du point à biopsier, afin de ne pas dissocier les fibres. Après une anesthésie cutanée profonde et après incision des plans superficiels, on peut alors pratiquer une anesthésie du muscle sous le contrôle de la vue.

La dissection des faisceaux musculaires se fait aux ciseaux fermés en évitant au maximum pincement, étirement et déchirement des fibres. On dégage un fragment de 2 à 3 cm de long, 1 cm de large et d'épaisseur ; un fil de catgut est passé à ses deux extrémités afin d'exercer une traction douce pendant la section.

2) *La préparation ultérieure.*

Le fragment est partagé en deux parties, l'une réservée à la microscopie optique, l'autre à l'électronique :

a) *Pour l'histologie :* le fragment réservé à cette étude ne doit pas être plongé immédiatement dans le fixateur, mais laissé au repos afin d'éviter le cassage et la rétraction des fibres. Pour ce faire, nous avons utilisé la technique décrite par Adams [1] et reprise par Lapresle [14], qui consiste à immerger le muscle dans du sérum physiologique pendant quinze à trente secondes.

La fixation se fait ensuite selon les procédés habituels. Le formol à 10 %, le Bouin, le Zenker, permet-

tent une bonne fixation ; le formol tamponné au phosphate serait absolument nécessaire si l'on voulait étudier les jonctions neuro-musculaires, ce qui n'a pas été le but de notre travail.

Après la fixation, le fragment est sectionné en deux parties : l'une est incluse dans le sens longitudinal des fibres, l'autre perpendiculairement à leur axe ; cette inclusion peut être faite, soit à la celloïdine, méthode excellente mais assez longue, soit à la paraffine, qui a l'inconvénient de rétrécir les fibres, mais qui permet des coupes plus fines ; c'est cette dernière que nous avons utilisée.

Les blocs de paraffine sont ensuite débités selon la norme.

b) *Pour la microscopie électronique :* le fragment de muscle doit être débité en petits cubes de 1 mm de côté à l'aide de deux lames de rasoir que l'on déplace parallèlement l'une à l'autre et en sens inverse (Putois [76]). Cette opération est des plus délicates car le tissu musculaire fuit sous la lame, s'écrase, se dilacère ; or cette section en petits cubes doit être menée rapidement car il faut que la section soit immédiate dans la minute qui suit le prélèvement.

La fixation se fait dans l'acide osmique à 2 % tamponné par le mélange de Palade à pH 7,4 ; au bout d'une heure de fixation, les fragments sont déshydratés par l'alcool à 70 degrés, puis inclus dans le méthacrylate de n.butyle.

Nos coupes ont été effectuées avec un microtome Porter-Blum muni de couteaux de verre, et nous avons examiné les grilles à un microscope RCA EMU.2C permettant des agrandissements directs de 900 et 18 000.

CHAPITRE II

LA FIBRE MUSCULAIRE STRIÉE A L'ETAT NORMAL

I. — HISTORIQUE

Bowman, en 1840, a donné la première description de la fibre musculaire. Cet auteur avait observé que le muscle était formé de paquets de fibres ; chacune d'elles, entourée d'une fine membrane appelée sarcolemme, renfermait un fluide transparent contenant des fibrilles et des noyaux ; ces fibrilles apparaissaient striées transversalement, et lors de la contraction musculaire ces stries se modifiaient.

Henle, en 1841, et Aubert, en 1853, décrivaient dans la cellule musculaire de petites granulations qu'ils avaient d'ailleurs retrouvées dans d'autres cellules. Kölliker à son tour, en 1857, retrouvait ces mêmes éléments, mais en distinguait deux sortes : les granulations lipidiques et ce qu'il appelait les « granules interstitiels » ; ayant isolé ces derniers par centrifugation, il put constater leur gonflement dans des solutions hypotoniques, et attribua ainsi à leur membrane un pouvoir osmotique. Plus tard, en 1890, Retzius donnait à ces « granules interstitiels » le nom de sarcosomes, terme encore employé pour désigner les mitochondries du muscle. Ainsi, c'est dans la fibre musculaire qu'ont été faites les premières descriptions du chondriome.

En 1888, Kölliker découvrait un nouvel élément dans la fibre musculaire ; il entrevoyait en effet l'existence dans les myofibrilles de fins filaments de dimensions submicroscopiques et pensait qu'ils devaient contenir la protéine contractile ou myosine, déjà connue à cette époque depuis les travaux de Kühne (1868) et de Danilewsky (1881).

Ces observations magistrales de KÖLLIKER, bases de nos connaissances actuelles sur les mitochondries et les myofibrilles, laissaient par contre complètement dans l'ordre le problème de l'organisation du fluide sarcoplasmique. C'est à CAJAL (1888) et à RETZIUS (1891) que nous devons les premières descriptions de sa structure ; ils notèrent qu'après imprégnation à l'or, la substance interstitielle de la fibre apparaissait formée d'éléments filamenteux longitudinaux et de minces membranes transversales ; les filaments couraient verticalement entre les myofibrilles et s'entrecoupaient avec les membranes transversales à intervalles réguliers autour des myofibrilles. HEIDENHAIN, en 1911, décrivait à son tour ces mêmes éléments réticulaires, mais ces notions retombaient ensuite dans l'oubli jusqu'à ce que, en 1953, BENNET et PORTER les observent à nouveau en microscopie électronique.

De même l'existence de fins filaments à l'intérieur des myofibrilles était à nouveau constatée en microscopie électronique à partir de 1946.

Ainsi la connaissance de la structure de la fibre musculaire a procédé par étapes ; tout d'abord, au siècle dernier, BOWMAN et KÖLLIKER ont su découvrir avec les moyens de l'époque la presque totalité de ses éléments constitutifs ; puis, on ne sait pourquoi, certaines de leurs descriptions sont tombées dans l'oubli, et jusqu'à ces dernières années les manuels d'histologie ne donnaient que des notions succinctes de la constitution de la fibre. Il a fallu attendre les travaux modernes de microscopie électronique pour que la connaissance de cette structure subisse un nouvel essor.

Nous procéderons de même en deux étapes, en rappelant d'abord brièvement l'aspect histologique classique, pour nous étendre ensuite plus longuement sur les données actuelles de la microscopie électronique.

Auparavant, nous envisagerons les caractères généraux du muscle et de son unité structurale : la fibre.

II. — GÉNÉRALITÉS

I) Architecture générale du muscle

Le muscle est formé par le groupement des fibres en faisceaux : faisceaux primaires qui à leur tour se réunissent par quatre ou cinq en faisceaux secondaires, ceux-ci pouvant également s'assembler en faisceaux tertiaires dans le cas de muscles volumineux. Ainsi, sur une coupe transversale (fig. 4) le muscle revêt une structure alvéolaire, étant compartimenté par une charpente conjonctive qui emballe fibres et faisceaux. En effet, de la gaine conjonctive périphérique, appelée épimysium, partent des septa qui entourent les différents faisceaux en constituant le périmysium ; celui-ci, en pénétrant à l'intérieur des faisceaux primaires fait place à un tissu conjonctif plus lâche : l'endomysium, qui revêt chaque fibre ; l'élasticité de ce tissu de soutien richement développé joue, comme nous le verrons plus loin, un rôle important dans le fonctionnement du muscle ; en effet, il ne s'agit pas d'un simple tissu d'emballage, mais d'un moyen d'union entre les fibres et les tendons qui fixent le muscle aux surfaces ostéo-articulaires voisines.

La situation des tendons par rapport à la masse du muscle est des plus variables ; ils peuvent se placer aux deux extrémités dans le cas de muscles fusiformes (biceps brachial), latéralement s'il s'agit d'un muscle unipenné (long fléchisseur du pouce), enfin au milieu de la masse musculaire pour les muscles bipennés ou multipennés (droit antérieur, deltoïde). Leurs fibres conjonctives, de toute façon, font suite à celles du tissu de soutien du muscle.

Enfin, cette charpente conjonctive extrêmement développée, permet le cheminement des éléments vasculo-nerveux entre fibres et faisceaux. Chaque muscle a un système artériel qui lui est propre, constitué selon son importance de une ou plusieurs artères ; elles donnent des artérioles qui entourent les faisceaux primaires, les pénètrent perpendiculairement à leur axe, et enfin émettent des capillaires parallèles aux fibres, reliés entre eux par des anastomoses transversales ; ainsi chaque fibre est entourée par un réseau vasculaire extrêmement développée ; le calibre de ces vaisseaux varie avec l'état physiologique du muscle ; très ouverts lors de l'activité musculaire où ils peuvent avoir un diamètre de 26 μ, au repos, par contre, ils sont pratiquement fermés et les hématies ne progressent qu'avec peine en se déformant ; parfois même, seul le plasma peut filtrer. De ces capillaires artériels partent des veinules qui cheminent en sens inverse. Les capillaires lymphatiques se jettent dans les vaisseaux lymphatiques situés sous l'aponévrose du muscle.

Du point de vue nerveux, il existe, comme dans tout organe, des formations sensitives, motrices et vasomotrices.

Les fibres sensitives recueillent les sensations douloureuses ; mais, de plus, il existe dans le muscle des récepteurs spécialisés qui subissent l'influence des modifications de tension : ce sont les fuseaux neuro-musculaires qui se situent près des cloisons du périmysium et des insertions tendineuses. Chèvremont [7] les appelle les mesureurs du degré de contraction musculaire.

L'innervation motrice prend sa source dans les cellules de la corne antérieure de la moelle ; un même neurone moteur innerve non pas une, mais plusieurs fibres, n'appartenant pas forcément au même faisceau musculaire car la division du neurone débute bien avant sa pénétration dans le muscle. Ici apparaît une

notion essentielle : si la fibre représente l'unité histologique du muscle, par contre l'unité physiologique correspond à la grappe de fibres appendues à la terminaison d'un même cylindraxe ; ceci permet de concevoir la disposition en îlot des fibres lésées au cours des atrophies neurogènes.

La zone de jonction neuro-musculaire, ou plaque motrice, constitue une synapse, la fibre nerveuse ne pénétrant pas au sein de la fibre musculaire.

II) Caractères généraux de la fibre

a) La forme de la fibre est grossièrement cylindrique ; sur une coupe transversale de muscle (fig. 4), on voit des sections arrondies, ovalaires et souvent polygonales car, après fixation, les fibres deviennent parfois polyédriques.

Bardeen [21] classe les fibres en trois catégories selon leur forme et leur mode de terminaison dans le muscle :

— Les fibres cylindriques à extrémités coniques, allant d'un bout à l'autre du muscle ;

— Les fibres fusiformes à extrémités effilées, se terminant dans le ventre du muscle ;

— Les fibres coniques dont la base large s'attache à un tendon et l'autre, amincie, se termine dans le muscle.

b) La longueur toujours importante caractérise la cellule musculaire ; elle peut atteindre en effet 30 et même 50 cm ; elle est évidemment proportionnelle à celle du muscle ; toutefois, en moyenne, elle n'excède pas 5 à 10 cm, ce qui fait que, dans un muscle long, seules les fibres des extrémités entrent en rapport avec le tendon, les autres se terminant dans le ventre musculaire.

c) La largeur de la fibre représente un élément extrêmement variable ; elle peut aller, à l'état normal,

de 20 à 100 μ, ce qui implique une marge de variations importantes.

Le calibre dépend d'abord du volume du muscle lui-même, et l'on conçoit aisément qu'il puisse y avoir d'importantes différences entre les fibres de muscles grêles, tels que les lombricaux, et celles de muscles volumineux tels que le quadriceps.

Mais le diamètre des fibres peut varier également au sein d'un même muscle. Ces différences peuvent n'être qu'apparentes : le calibre dépend en effet de l'état physiologique, et telle fibre très étirée apparaît forcément plus grêle qu'une autre au repos ; d'autre part, sur une coupe, toutes les fibres ne peuvent être identiques puisqu'elles ne sont pas au même niveau ; on peut voir par exemple côte à côte la partie moyenne de l'une et l'extrémité effilée de l'autre.

Il peut exister toutefois des différences réelles de volume entre les fibres d'un même muscle. LINDHARD [21] a constaté que souvent les fibres de la périphérie étaient plus volumineuses que celles de la partie centrale du muscle.

Enfin, le diamètre des fibres dépend de certaines conditions. D'une part, il se modifie avec l'âge : de 6 μ chez l'embryon, de 7 à 8 μ chez le nourrisson (fig. 13), il augmente progressivement jusqu'à l'âge de cinquante ans environ, où il atteint son maximum, pour ensuite décroître lentement. La fibre musculaire, de par sa haute spécialisation, ne peut plus proliférer par division cellulaire à partir du cinquième mois de vie fœtale, et la seule modification qu'elle puisse subir est son augmentation de volume. La différence entre un muscle de nourrisson et un muscle d'adulte, ne peut donc tenir qu'à une différence de largeur des fibres.

D'autre part, le calibre des fibres est lié à l'état fonctionnel du muscle ; un travail musculaire intensif entraîne une augmentation de volume du muscle, donc des fibres, puisque leur calibre est proportionnel ; inversement, une diminution de l'activité du muscle s'ac-

compagne d'une réduction de son volume ainsi que de celui de ses fibres.

D'une façon générale, l'aspect macroscopique d'un muscle renseigne donc sur le calibre de ses fibres ; nous verrons qu'il n'en est pas toujours de même au cours des myopathies.

Nous terminerons ce chapitre de généralités par une étude rapide de l'histogénèse de la fibre.

III) Histogénèse

a) Au cours du développement embryonnaire, la fibre est d'abord représentée par une cellule bien individualisée : le myoblaste, qui ne possède qu'un seul noyau ; celui-ci se divise à plusieurs reprises sans qu'il y ait de division concomittante du cytoplasme. La cellule s'allonge, devient un plasmode cylindrique et, à sa périphérie, apparaissent des fibrilles qui entourent comme un manchon les noyaux disposés en file au centre. Ces derniers augmentent en nombre, toujours par division directe, et se disposent ensuite à la périphérie de la fibre où se différencie le sarcolemme. La génèse des fibrilles a été établie par Duesberg en 1910 : les mitochondries s'orientent dans la direction de l'axe du myoblaste, s'allongent et finissent par s'étendre d'un bout à l'autre de la cellule, acquerrant d'abord les caractères des myofibrilles lisses, homogènes et biréfringentes ; ce n'est que secondairement qu'apparaissent des grains très colorables disposés à intervalles réguliers, ébauche des premiers disques A et I.

b) De même dans les cultures de tissu musculaire, on voit se développer des rubans plurinucléés à partir d'une fibre ou d'une portion de fibre ; les noyaux se multiplient par division directe, et des myofibrilles apparaissent, d'abord lisses, puis hétérogènes, formant un manchon aux files de noyaux en position centrale.

c) Les mêmes faits peuvent être constatés *in vivo* sur un muscle qui régénère après avoir été lésé (section, écrasement, ligature vasculaire).

III. — ETUDE HISTOLOGIQUE

Comme toute cellule, la fibre musculaire est entourée d'une membrane : le sarcolemme, et formée d'une masse de cytoplasme, appelé ici sarcoplasme, renfermant mitochondries, enclaves diverses, zone de Golgi et noyaux ; elle tire son originalité du fait d'être un plasmode et de posséder un matériel hautement spécialisé : les myofibrilles.

Enfin, nous avons vu plus haut que chaque fibre était entourée par un tissu conjonctif assez lâche où cheminaient vaisseaux et nerfs.

1) Le sarcolemme

C'est une membrane très mince de 0,1 μ d'épaisseur, apparemment sans structure, qui forme une gaine résistante enserrant le contenu sarcoplasmique de consistance fluide ; il suit tous les changements de forme de la fibre, même au cours de fortes contractions, étant à la fois très élastique et très résistant. Bowman a mis en évidence ses propriétés de membrane semi-perméable en constatant la turgescence de la fibre lorsqu'elle était plongée dans l'eau et son retour à la normale lorsqu'on l'immergeait dans une solution hypertonique.

2) Le sarcoplasme

Il se répartit dans toute la fibre : entre les myofibrilles (sarcoplasme interfibrillaire) et sous le sarcolemme (sarcoplasme périphérique). Il renferme de fines enclaves, lipidiques et glycogéniques, et des chondriosomes courts, groupés autour des noyaux et dispersés en-

tre les myofibrilles. L'appareil de Golgi se répartit à chaque pôle des noyaux et n'offre aucune caractéristique propre à la cellule musculaire.

3) Les noyaux

On en compte trente à quarante par millimètre de fibre sur les coupes longitudinales ; sur les coupes transversales de 5 à 10 μ d'épaisseur, une moyenne de quatre à huit noyaux est normale. De forme arrondie ou ovalaire, ils mesurent 3 μ de large et 5 à 10 μ de longueur ; leur grand axe s'oriente parallèlement à celui de la fibre ; leur situation est toujours excentrique, c'est-à-dire dans le sarcoplasme périphérique, entre myofibrilles et sarcolemme. Ils ne sont en position centrale, entre les myofibrilles, que près des insertions tendineuses, durant la vie fœtale et dans certaines conditions pathologiques.

Leur aspect est le même que dans les autres cellules.

4) Les myofibrilles

Elles représentent l'élément fonctionnel de la fibre, c'est-à-dire la partie contractile. Très nombreuses (100 millions par cm^2), elles se disposent parallèlement à la fibre, ayant la même longueur qu'elle, et lui confèrent son aspect strié dans le sens longitudinal. Leur diamètre est très petit, de 1 à 2 μ, et, comme celui de la fibre, il dépend du degré d'étirement ou de contraction. Sur une coupe transversale, les myofibrilles apparaissent comme une série de points répartis uniformément ou réunis en groupes polygonaux appelés champs de Cohnheim.

Leur constitution apparaît assez complexe. Elles sont en effet hétérogènes et formées longitudinalement par une succession de disques alternant régulièrement et situés au même niveau dans toutes les myofibrilles, ce qui confère à la fibre son aspect strié horizontale-

ment (fig. 6). Dans les préparations examinées vivantes, en contraste de phase, ces disques apparaissent alternativement sombres et clairs ; dans les préparations fixées et colorées par les techniques habituelles, les bandes sombres sont plus colorables que les autres ; elles sont biréfringentes en lumière polarisée ou anisotropes, d'où le nom de bande A. Les disques clairs sont réfringents et isotropes, d'où le nom de disque ou bande I. Sur les coupes colorées à l'hématoxyline ferrique, on distingue au milieu de chaque bande I une raie sombre appelée disque Z (Zwischenscheibe ou disque intermédiaire). Il se continue avec ceux des myofibrilles voisines constituant ainsi une sorte de membrane transversale (télophragme ou membrane de Krause) qui s'insère de chaque côté sur le sarcolemme et maintient l'alignement des myofibrilles au cours de la contraction musculaire.

Selon l'état de contraction ou d'étirement de ces myofibrilles, on peut voir d'autres stries accessoires ; leur connaissance étant plus récente et leur visualisation plus facile en microscopie électronique, nous les étudierons dans le prochain chapitre.

5) L'endomysium

Le tissu conjonctif qui entoure la fibre se distingue du sarcolemme par coloration au vert Janus ou à l'allochrome de Lillie. Il est constitué par un fin réseau de fibres collagènes renfermant quelques éléments cellulaires : fibroblastes, histiocytes, plasmocytes et quelques rares adipocytes. Les vaisseaux et les nerfs qui cheminent dans cet endomysium présentent leur structure habituelle.

Ce tissu interstitiel est très peu développé chez le nourrisson et même chez l'enfant où les espaces entre les fibres sont extrêmement réduits. Il augmente progressivement avec l'âge par prolifération, essentiellement des adipocytes.

IV. — ETUDE EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE

Les travaux récents de microscopie électronique ont permis de préciser les données classiques de l'histologie et de découvrir des infrastructures à peine entrevues jusque-là.

Nous reprendrons l'étude de chacun des constituants de la fibre, en essayant d'insister sur l'importance de ces connaissances pour la meilleure compréhension de la pathologie musculaire.

1) Les myofibrilles

L'étude du muscle en microscopie électronique est centrée sur la myofibrille et non plus sur la fibre, comme en microscopie optique. La myofibrille ne représente d'ailleurs pas l'unité structurale la plus petite, puisqu'elle apparaît constituée à son tour d'éléments plus grêles : les myofilaments, qui correspondent à un alignement de molécules. Ainsi il est frappant de constater que jusque dans ses infrastructures, le muscle conserve une disposition fasciculaire.

Outre la visualisation de ces myofilaments, le microscope électronique permet d'apercevoir un certain nombre de disques accessoires au sein des bandes A et I.

a) *Les disques.*

Les bandes sombres, ou disques A, apparaissent traversées par une bande étroite, plus claire, appelée strie de Hensen ou disque H (fig. 1, 14 et 15). Ce disque

accessoire est à son tour traversé par une mince ligne sombre : le mésophragme M (Mittelscheibe), particulièrement visible sur le muscle en contraction (fig. 1 et 14). Selon le degré d'étirement, on peut voir enfin deux bandes E plus sombres de chaque côté de la strie de Hensen.

Les disques clairs, ou disques I, sont, nous l'avons vu, traversés en leur milieu par le disque Z (fig. 1, 14, 15, etc.). De plus, de chaque côté de celui-ci, s'étendent deux fines bandes sombres appelées disques N (Nebenscheibe), ou disque accessoire d'Engelman (fig. 1).

Ces différents disques accessoires se modifient sans cesse, leur existence et leur plus ou moins grande épaisseur étant conditionnées par l'état physiologique de la fibre.

b) *Les myofilaments.*

Ils sont disposés à l'intérieur des myofibrilles, comme celles-ci le sont par rapport à la fibre, c'est-à-dire parallèlement à leur axe.

Kölliker, au siècle dernier, avait déjà entrevu l'existence de ces éléments submicroscopiques. Ils font l'objet, actuellement, de nombreux travaux en microscopie électronique et soulèvent de multiples discussions car les différents auteurs ne sont pas d'accord sur leur constitution : existe-t-il une ou deux sortes de filaments ?

Pour les tenants de la théorie uniciste : Anderson, Sjöstrand [24], Hodge [44, 45], il n'existe qu'une seule sorte de filaments, continus d'un bout à l'autre de la fibrille ; formés d'actine, ils renferment de plus de la myosine au niveau de la bande A, ce qui rend compte de la plus grande opacité de celle-ci. Sur les coupes transversales, ils apparaissent disposés hexagonalement et sont reliés les uns aux autres par de petits ponts transversaux.

La conception de Huxley [54] est toute différente

puisqu'il décrit deux sortes de filaments : les uns épais, de 110 Å de diamètre, appelés filaments primaires, ne s'étendent que dans la bande A (fig. 2 et 3). Ils sont responsables de sa biréfringence. Ils sont constitués de myosine puisqu'on les voit disparaître lorsque celle-ci est extraite par des solutions salines.

Les autres, plus minces, de 50 Å de diamètre, désignés sous le terme de filaments secondaires, s'étendent à la fois dans les bandes A et I, sauf toutefois au niveau de la strie de Hensen qui apparaît ainsi plus claire. Ils sont constitués d'actine.

Leur arrangement respectif apparaît nettement sur une coupe transversale passant par la bande A, là où existent les deux sortes de filaments (fig. 3). On peut voir un double arrangement hexagonal : chaque filament primaire est entouré par six filaments secondaires qui le séparent des six filaments primaires voisins ; ainsi, chaque filament secondaire se situe entre trois filaments primaires.

Ces deux sortes de filaments sont unies par de petits ponts transversaux : des angles des filaments primaires, qui sont hexagonaux à la coupe, partent six petites expansions destinées aux filaments secondaires voisins ; ceux-ci, dont la section est triangulaire, reçoivent donc un pont transversal à chacun de leurs angles.

Cette conception de Huxley, la plus généralement admise à l'heure actuelle, permet d'expliquer le mécanisme de la contraction musculaire. Le raccourcissement des myofibrilles n'est pas dû en effet à leur plissement, mais à une diminution d'épaisseur des différentes bandes, grâce à l'interpénétration de ce système de filaments interdigités ; la bande A ne se modifie pas ou très peu, c'est la bande I qui diminue de hauteur ; elle peut même complètement disparaître dans le cas d'une contraction intense (fig. 23, 30). Seule persiste alors la strie Z, en contact direct avec les ban-

des A voisines, réalisant ce que l'on appelle les « bandes de contraction ». Cette diminution de hauteur de la bande I est due au glissement des filaments secondaires entre les filaments primaires ; ils s'affrontent au milieu de la bande A avec ceux du sarcomère adjacent, et la strie M devient particulièrement visible ; la bande H par contre disparaît.

Inversement, en cas d'étirement du muscle, la bande I augmente d'épaisseur par glissement des filaments secondaires hors de la bande A, ce qui fait apparaître une large bande claire H.

On peut alléguer que l'existence de ponts transversaux entre filaments primaires et secondaires rend difficile leur déplacement au delà des limites de leur extensibilité. Huxley [54] pense qu'il y aurait un changement répété dans la position de ces ponts ; l'attache sur les filaments primaires serait fixe ; par contre, sur les filaments secondaires, elle se modifierait selon la position respective des deux sortes de filaments.

2) Le sarcoplasme

Si on le définit comme étant le contenu du sarcolemme, à l'exclusion du matériel contractile et des noyaux, on doit lui décrire cinq composants :

— le réticulum sarcoplasmique,
— les mitochondries,
— les corpuscules graisseux,
— l'appareil de Golgi,
— la matrice sarcoplasmique.

I. *Le réticulum sarcoplasmique.*

A partir de 1945, Porter et ses collaborateurs ont décrit dans le cytoplasme de maintes cellules vivantes, des éléments réticulaires auxquels ils ont donné le nom de réticulum endoplasmique. Ces auteurs ont ensuite observé cette même formation dans la fibre musculaire

et l'ont appelée alors réticulum sarcoplasmique, retrouvant ainsi, comme nous l'avons vu plus haut, des données vieilles d'un siècle !

Nous envisagerons les caractères généraux de ce réticulum endoplasmique pour ensuite décrire les caractéristiques de celui de la fibre musculaire.

A. *Le réticulum endoplasmique en général.*

Il apparaît constitué de doubles membranes et de vésicules optiquement vides de 0,05 à 0,3 μ de diamètre ; ces deux formations ont une paroi mince de 40 à 80 Å d'épaisseur ; elles représentent la section, dans différents plans, de tubules creux formant un réseau continu dans toute la cellule. On distingue deux sortes de vésicules : les unes ayant une paroi lisse (smooth vesicles), les autres une paroi rugueuse (rough vesicles) en raison de l'existence de petites granulations sur leur face externe, appelées grains de Palade.

Ces membranes du réticulum ont des propriétés de semi-perméabilité ; elles sont constituées de lipoprotéines et d'acide ribonucléique au niveau des grains de Palade.

Le réticulum interviendrait dans les métabolismes fermentaires et, par les grains de Palade, jouerait un rôle dans les synthèses protidiques.

Le problème de son origine reste encore à débattre. Pour Palade [65], il s'agirait d'une invagination de la membrane cellulaire externe, alors que pour d'autres auteurs (Edwards, Ruska et coll. [39]), il proviendrait au contraire d'une évagination de la membrane nucléaire.

B. *Le réticulum sarcoplasmique.*

a) L'aspect du réticulum de la fibre musculaire s'écarte peu du type habituel ; il se présente également sous forme de tubules et de vésicules ; toutefois, celles-ci diffèrent par l'extrême rareté des grains de Palade.

Pour Van Breemen [33, 1], ils feraient même complètement défaut. Il semble toutefois que l'on puisse admettre, avec Bennet, leur existence en petit nombre.

b) La disposition du réticulum revêt dans la fibre des caractères très particuliers. Réparti sans ordre dans le sarcoplasme périphérique, comme dans la plupart des cellules, il présente par contre une organisation nettement définie dans le sarcoplasme interfibrillaire. Celle-ci se reproduit régulièrement à chaque sarcomère, en relation constante avec les myofibrilles : de part et d'autre du disque Z se disposent de larges vésicules, dont les faces aplaties sont parfois séparées par de petites vésicules digitiformes. Le long de la bande A descendent des canalicules longitudinaux (fig. 14), sur lesquels se branchent des canalicules transversaux au niveau de la strie H. Ces différentes formations réticulaires entourent étroitement les fibrilles, comme des feuilles entrelacées (lace-like sleeves de Porter et Palade [74]). On peut y reconnaître un double système : l'un horizontal, continu à travers toute la fibre, formé par les canalicules transversaux situés au niveau de la bande H ; il relie les myofibrilles entre elles, au sarcoplasme périphérique et au sarcolemme ; l'autre longitudinal, moins important, discontinu, car interrompu au niveau de la strie Z par des vésicules appartenant au sarcomère adjacent.

c) Cette disposition du réticulum rend compte de ses fonctions. Il permet, comme dans toutes les cellules, la diffusion des métabolites à l'intérieur de la fibre ; mais de plus, ses étroites connexions avec les myofibrilles lui font attribuer un autre rôle. Tous les auteurs sont d'accord pour admettre qu'il sert à la transmission de l'influx nerveux à l'intérieur de la fibre. Ils pensent, en effet, que les membranes limitant le système réticulaire sont polarisées comme le sarcolemme ; la différence de potentiel correspondante est utilisée dans la transmission intracellulaire de l'influx nerveux ap-

porté par le neurone moteur au niveau de la plaque motrice ; ainsi, à partir du sarcolemme, la dépolarisation se poursuit à travers toute la fibre, transversalement d'une myofibrille à l'autre et longitudinalement aux centres symétriques des sarcomères.

Ce rôle très particulier du réticulum sarcoplasmique peut sembler en contradiction avec le fait qu'il soit moins développé dans les muscles de haute fréquence, tels que ceux des ailes de mouche. En fait, cela s'explique parfaitement : ces muscles ayant une contraction de type asynchrone, une seule incitation nerveuse suffit à causer plusieurs contractions ; aussi n'ont-ils pas besoin d'un réticulum extrêmement développé.

Ainsi, avec ces deux fonctions de vecteur des métabolites et de transmetteur de l'influx nerveux, en plus de son rôle dans les métabolismes fermentaires, le réticulum représente un des constituants essentiels de la fibre. Dès lors on peut concevoir le retentissement qu'aura la moindre de ses altérations sur le fonctionnement des myofibrilles.

II. *Le chondriome.*

A. *Généralités.*

Découvertes pour la première fois dans la fibre musculaire, les mitochondries ont fait l'objet de nombreux travaux récents. La découverte de leur ultrastructure représente un des plus grands succès de la microscopie électronique. Palade, en 1952 [63-64], en a fait la première description et a donné son nom aux crêtes internes formées par la protusion de la membrane mitochondriale externe.

a) L'infrastructure de ces organites, devenue classique à l'heure actuelle, consiste en une membrane périphérique, des crêtes internes et une matrice granuleuse ; nous allons successivement envisager ces trois éléments :

— La membrane périphérique : Elle apparaît formée de deux feuillets de 50 Å d'épaisseur séparés par un espace intermédiaire clair de 60 à 100 Å ; elle est semi-perméable et permet à la mitochondrie de se comporter comme un osmomètre. Pour SJÖSTRAND [82], chaque feuillet serait de nature protidique et l'espace intermédiaire renfermerait des protides dissous.

— Les crêtes de Palade : Elles ont la même constitution (deux feuillets séparés par un espace clair) et proviennent de l'invagination du feuillet interne de la membrane périphérique ; selon leur longueur, elles peuvent atteindre ou non le bord opposé de la mitochondrie. Elles sont disposées horizontalement et parallèlement les unes aux autres. Leur longueur et leur nombre sont plus importants dans les cellules à coefficient respiratoire élevé car c'est à leur niveau que se localisent les enzymes d'oxydation.

— La matrice : La trame constituée par la membrane périphérique et les crêtes internes, retient le contenu mitochondrial, de consistance fluide. Il apparaît constitué d'éléments finement granuleux qui donnent à la mitochondrie un aspect plus dense que le cytoplasme environnant.

b) Le rôle des mitochondries est lié à leur constitution très complexe. Elles renferment des lipoprotéines et, de plus, les enzymes du cycle de Krebs, en particulier ceux de la phosphorylation oxydative qui interviennent dans la synthèse de l'acide adénosine triphosphorique (A.T.P.), enfin des cytochromes et des transporteurs d'électrons : vitamine C et glutathion.

Ainsi constituées, les mitochondries interviennent dans la respiration cellulaire et beaucoup plus accessoirement dans le métabolisme protidique.

c) Le problème de leur origine est loin d'être encore résolu.

— Pour HOFFMAN et GRIGG [47], les mitochondries seraient des corpuscules « self-reproducing », c'est-à-

dire susceptibles de se reproduire à partir de mitochondries préexistantes. Fawcett et Dempsey [37] ont également soutenu cette hypothèse après avoir observé des images de clivage des mitochondries.

— Elles pourraient se former également à partir d'organites plus petits, les microsomes, qui correspondent à des vésicules rugueuses du réticulum, ou à partir des microcorpuscules de Rouiller, qui sont de petits éléments arrondis de 0,1 à 0,5 μ de diamètre, dérivant de vacuoles golgiennes ou de vésicules du réticulum.

— Les mitochondries pourraient enfin avoir une origine nucléaire. Hoffman et Grigg [47] décrivent, dans des cellules se divisant activement, des noyaux émettant de nombreux pseudopodes qui, secondairement, forment des mitochondries. Celles-ci restent d'abord groupées dans la concavité du noyau auquel elles sont rattachées par des pédoncules plus ou moins longs, puis sont expulsées dans le cytoplasme.

B. *Le chondriome de la fibre musculaire.*

a) Il a les mêmes caractères structuraux que celui des autres cellules, mais présente quelques petites différences : le feuillet externe de la membrane périphérique est plus mince que le feuillet interne ; d'autre part, les crêtes de Palade sont disposées sans ordre. Elles sont particulièrement longues et nombreuses puisqu'il s'agit d'une cellule à coefficient respiratoire élevé (fig. 17 et 26).

b) La forme des mitochondries du muscle est extrêmement variable et leur diamètre peut aller de 0,2 à 1 μ. Avec Edwards, Ruska et coll. [39], on peut décrire plusieurs types de mitochondries : les unes, petites, sphéroïdes ou en bâtonnets (fig. 18), les autres, plus longues, ovalaires ou en forme de baguettes (figure 16). Pour Van Breemen, la forme compte peu ; plus importants sont la situation et le nombre des mitochondries.

c) Leur situation présente des caractères bien particuliers ; disposées sans ordre dans le sarcoplasme périphérique où elles sont le plus souvent sphéroïdes (fig. 17), elles affectent par contre un arrangement assez régulier dans le sarcoplasme interfibrillaire : on trouve de part et d'autre de la strie Z des mitochondries arrondies, disposées par paires symétriques (figure 18) ; de façon moins constante, s'alignent le long des disques A de longues mitochondries ovalaires ou en forme de baguettes.

Cette disposition nous a paru présenter des analogies frappantes avec celle du réticulum, qui est également réparti sans ordre dans le sarcoplasme périphérique et a, par contre, entre les myofibrilles, un arrangement régulier analogue à celui des mitochondries (vésicules arrondies de part et d'autre de la strie Z et tubules le long du disque A). La forme de ces éléments serait-elle conditionnée par leur fonction locale ?

d) Le nombre des mitochondries est toujours important dans la fibre musculaire, surtout s'il s'agit d'un muscle à grande activité, ce qui se conçoit aisément vu le rôle du chondriome dans la respiration cellulaire ; ainsi, dans les muscles extrinsèques de l'œil, qui ne sont au repos que pendant le sommeil, il existe de longues files de mitochondries entre les myofibrilles (de même que dans le myocarde, qui assure un travail incessant).

Inversement, dans un muscle qui, pour une raison quelconque, réduit son activité, les mitochondries diminuent rapidement de nombre.

L'état circulatoire local agit également sur le développement du chondriome, toujours en raison du rôle de celui-ci dans la respiration cellulaire. A haute altitude, par exemple, les réseaux capillaires s'accroissent et parallèlement augmente le nombre des mitochondries ; inversement, lorsqu'il se produit une diminution de l'afflux sanguin, donc de l'apport d'oxygène, les mitochondries se raréfient.

e) Le chondriome de la fibre musculaire a évidemment le même rôle que celui des autres cellules. Toutefois, il a en plus une fonction morphogénétique ; nous avons vu en effet que dans les processus de régénérescence musculaire, les mitochondries étaient susceptibles de se transformer en myofibrilles et que c'était là le mode normal de formation des myofibrilles au cours du développement embryonnaire.

f) Le problème de l'origine du chondriome a été, à notre connaissance, très peu étudié dans la fibre musculaire. Il est logique de penser que son origine est la même dans toutes les cellules ; toutefois, dans la fibre musculaire, l'hypothèse du développement des mitochondries à partir des microcorpuscules ou des microsomes, nous paraît peu probable en raison de l'extrême rareté des grains de Palade.

Par contre, nous avons pu observer, à plusieurs reprises, des images de mitochondries en sablier (fig. 26), probablement sur le point de se diviser par scission directe. Nous avons également constaté la présence fréquente de mitochondries en étroites connexions avec les noyaux (fig. 40), peut-être en raison de leur origine nucléaire.

III. *L'appareil de Golgi.*

a) Il apparaît constitué de trois sortes d'éléments : des vacuoles, des doubles membres et des microvésicules.

Les vacuoles ont un diamètre de 0,1 à 0,8 µ. Les microvésicules, encore plus petites, mesurent environ 400 Å de diamètre. Les doubles membranes ont chacune 40 à 60 Å d'épaisseur et sont séparées par un espace clair très mince. Leur surface extérieure est parfaitement lisse.

La structure de cet appareil varie avec les différents types cellulaires et, pour une même cellule, selon l'ac-

tivité métabolique ; c'est dire les difficultés de son individualisation.

b) Dans la fibre musculaire, l'appareil de Golgi est encore plus difficile à individualiser en raison de sa similitude totale avec les éléments du réticulum, qui sont à peu près dépourvus de grains de Palade. Aussi n'avons-nous pas pu mettre en évidence cette formation.

IV. *Les corpuscules graisseux.*

Déjà Kölliker, en 1857, avait décrit des granulations lipidiques qu'il différenciait des mitochondries. Elles ont été ensuite étudiées par Bullard et Greene en 1912 et récemment par Harman en microscopie électronique. Parallèlement, leur étude a été faite dans d'autres cellules et, en particulier, dans l'hépatocyte humain (Izard [56]).

Ces granulations de lipopigments se présentent sous forme d'amas plus ou moins volumineux, polycycliques et fortement osmiophiles (fig. 19). Elles se situent dans le sarcoplasme périphérique, près des noyaux, beaucoup plus rarement dans le sarcoplasme interfibrillaire. On les rencontre en plus grande abondance dans les fibres de muscles à grande activité, qui possèdent également de nombreuses mitochondries.

Constituées de lipofuscines, ces granulations seraient formées à partir des lipides non saturés des mitochondries. Izard [56] donne des preuves morphologiques de cette origine en montrant les formes de passage entre mitochondries et lipopigments.

Dans toutes les cellules, la présence de ces lipopigments est considérée comme un signe de souffrance traduisant une dégénérescence ou tout au moins un vieillissement cellulaire. Rubinstein [89] leur attribue également dans le muscle, la valeur de pigments d'usure. Ils apparaîtraient dans les muscles des membres vers l'âge de soixante ans, et beaucoup plus tôt

dans les muscles à fonctionnement intensif (myocarde), venant signer leur vieillissement plus précoce.

Pour Bullard et Greene, il s'agirait au contraire de constituants normaux de la cellule, nécessaires à son activité. Ces auteurs ont étudié ces granulations lipidiques chez le saumon et ont constaté les faits suivants : tant que ces poissons vivent en eau de mer, ils stockent des lipides dans leurs muscles ; ensuite, lorsqu'ils remontent les rivières, les amas graisseux diminuent progressivement. comme s'ils représentaient un véritable carburant permettant le surcroît de travail que représentent la lutte contre les courants et le franchissement des barrages. Cette hypothèse est éminemment contradictoire de la précédente puisque, dans ce cas, les lipopigments disparaissent dans un but utilitaire au moment où, précisément, ils devraient apparaître comme pigments d'usure.

Dans nos observations personnelles, nous avons pu constater l'existence de lipopigments dans des muscles de jeunes enfants parfaitement normaux (fig. 19). Le terme de pigment « d'usure » ou « de vieillissement » nous paraît donc un peu excessif. Nous pensons qu'il est préférable de les considérer comme de simples déchets du métabolisme cellulaire, sans leur donner la valeur que leur accorde Rubinstein ; dans une cellule aussi active que la fibre musculaire, il est donc normal qu'ils existent dès le jeune âge ; il est bien certain que par la suite ils ne font qu'augmenter au prorata de l'activité du muscle.

V. *La matrice sarcoplasmique.*

Pour Fawcett et Selby [29], la matrice sarcoplasmique est un fluide aqueux continu où sont dissoutes des protéines solubles, telles que le myogène et la myoglobine.

Sans structure apparemment visible, elle renferme de fines granulations de glycogène qui se situent au

niveau des bandes I, mais le plus souvent celui-ci se présente sous une forme dispersée dans le sarcoplasme périphérique et devient alors très difficile à individualiser.

3) Le noyau

Dans une fibre normale, on ne voit en microscopie électronique que un à deux noyaux par champ, toujours situés, rappelons-le, dans le sarcoplasme périphérique.

a) Ils revêtent une forme le plus souvent ovalaire (fig. 14), s'étirant entre le sarcolemme et les myofibrilles ; par contre, à l'extrémité des fibres, ils sont plus arrondis (fig. 12 et 13). Il semble donc que leur forme soit susceptible de s'adapter à l'espace qui leur est dévolu. Leur contour est régulier, sauf en cas de contraction importante de la fibre où apparaissent alors de profondes incisures (fig. 19).

b) Leur taille (3 µ de large sur 5 à 10 µ de long) se modifie peu avec l'âge ; elle ne suit pas le développement de la fibre. Dans un muscle de nourrisson, on trouve des noyaux ayant sensiblement le même volume que ceux d'un grand enfant (fig. 12 et 13). Il existe donc, dans le jeune âge, une nette disproportion nucléoplasmatique.

c) La structure des noyaux de la fibre musculaire n'a aucun caractère particulier. Comme dans les autres cellules, ces noyaux sont entourés par une membrane périphérique faite de deux feuillets (fig. 30). Entre ces deux membranes, qui mesurent chacune 60 à 90 Å d'épaisseur, existe un espace clair d'environ 50 Å de large. Pour Edwards, Ruska et coll. [39], le feuillet interne, plus dense, semble être la vraie membrane nucléaire, l'externe représentant une condensation du sarcoplasme en étroite connexion avec les éléments du réticulum. Cette double membrane périphérique présente des solutions de continuité sous forme de pores de 300 à

500 Å de diamètre mettant en communication le contenu du noyau et la matrice sarcoplasmique.

A l'intérieur de la membrane nucléaire, le nucléoplasme apparaît très finement granuleux ; sa faible affinité pour l'acide osmique explique le peu de contraste de ses substances constitutives.

Le ou les nucléoles ont l'aspect d'une éponge formée de gros cordons anastomosés en réseau (fig. 19).

4) Le sarcolemme

I. *Constitution.*

Cette membrane, qui entoure étroitement la fibre musculaire, apparaît comme une mince ligne sombre de 100 A d'épaisseur. Robertson [29] le décrit comme étant constitué de deux feuillets de 40 Å d'épaisseur, séparés par un espace vide de 20 Å. Cette structure est celle de toute membrane cytoplasmique, mais de plus, nous l'avons retrouvée au niveau des différents éléments cellulaires : réticulum, mitochondries, appareil de Golgi, noyau. Cette unité structurale est appelée par Robertson « unit-membran ».

Pour Bennet, le sarcolemme n'est pas parfaitement lisse ; il présente çà et là, de petites invaginations en forme de tunnel ou d'alvéoles, déjà décrites en 1955 par Yamada sous le nom de « caveolae intracellulares » et en 1957 par Porter et Palade. Elles ont en général une forme arrondie ou ovalaire, mais peuvent aussi présenter des ramifications complexes. A côté de ces formations, se situent des vésicules très proches du sarcolemme, mais ne s'ouvrant pas à l'extérieur.

Sur ce sarcolemme ainsi constitué se placerait, pour Van Breemen [33.1] et Bennet [29], un revêtement extracellulaire peu dense, sans structure visible, d'environ 500 Å d'épaisseur. Van Breemen l'appelle la couche cuticulaire ; il pense avec Bennet qu'elle est l'équivalent de la membrane basale de certaines cellu-

les endothéliales et épithéliales ; elle serait formée d'hydrates de carbone et de protéines et serait capable de fixer des ions et des molécules au contact du sarcolemme.

II. *Connexions.*

a) Les connexions internes du sarcolemme avec les myofibrilles sont doubles ; nous avons vu en effet qu'elles se faisaient au niveau de la strie Z par l'intermédiaire de la membrane de Krause. et au niveau de la bande H par le système transversal du réticulum sarcoplasmique.

b) Les connexions externes se font avec l'endomysium et les éléments vasculo-nerveux qu'il renferme ; de plus, à la jonction myotendineuse, les fibres conjonctives des tendons s'attachent au sarcolemme en vis-à-vis par rapport aux myofibrilles.

La morphologie et les connexions du sarcolemme permettent de concevoir son rôle fonctionnel :

III. *Le rôle du sarcolemme.*

Vu la haute spécialisation de la fibre musculaire, son revêtement externe a forcément des fonctions assez complexes :

a) Il intervient tout d'abord dans les échanges de métabolites entre les capillaires de l'endomysium et l'intérieur de la fibre ; les éléments du réticulum s'étendant jusqu'au sarcolemme, il était logique de penser que les métabolites venus de l'extérieur s'y déversaient après avoir franchi la barrière sarcolemmique au niveau de pores ou par phénomènes osmotiques. Les derniers travaux de Bennet [29] expliquent ce passage par un mécanisme différent ; pour lui, ce sont les alvéoles annexées au sarcolemme qui sont responsables du transfert des métabolites de l'extérieur vers l'inté-

rieur et inversement ; dans le cas d'un passage intracellulaire, les matériaux se déposent sur le sarcolemme, venant directement des capillaires ou ayant d'abord été fixés au niveau de la membrane basale ; puis le sarcolemme les englobe dans une formation alvéolaire qui ensuite se referme et devient une vésicule ; celle-ci migre à l'intérieur du sarcoplasme, sa paroi est détruite et son contenu se déverse dans la matrice sarcoplasmique ; cette vésicule peut également se fusionner avec le système interne de doubles membranes (réticulum, noyau, etc.).

Inversement, lorsque des produits de déchets du métabolisme intracellulaire doivent être déversés à l'extérieur, le processus serait le même : inclusion des matériaux dans une vésicule, migration de celle-ci vers le sarcolemme, ouverture à l'extérieur et déversement dans les capillaires sanguins.

Ainsi, les passages à travers le sarcolemme se feraient sans utiliser ses propriétés de semi-perméabilité. A l'appui de sa théorie, Bennet [29] rapporte des observations de ce phénomène dans d'autres cellules : Odor l'a observé en 1956 dans des cellules mésothéliales, Hampton, en 1958, dans des hépatocytes, Wissig, en 1958, et Alksne, en 1959, dans des endothéliums vasculaires ; enfin, Chapman-Andresen, Prescott et Holter, en 1955, ont décrit chez l'amibe le passage du glucose et des protéines par un même processus. Aucune preuve expérimentale n'a pu être donnée dans la cellule musculaire ; on en est donc encore au domaine de l'hypothèse. De toute façon, quel que soit le mode de passage à travers le sarcolemme, il faut retenir que celui-ci constitue, comme toute membrane cellulaire, une barrière entre l'extérieur et l'intérieur de la fibre, livrant passage aux métabolites et permettant le rejet des substances de déchets.

b) Le sarcolemme, en plus de ces fonctions communes à toute membrane cellulaire, a des fonctions

plus spécialisées ; en effet, il doit permettre le passage de l'influx nerveux puisqu'il s'interpose, au niveau de la plaque motrice, entre la terminaison du cylindraxe et l'intérieur de la fibre ; comme nous l'avons vu plus haut, ses connexions avec les éléments du réticulum permettent à la dépolarisation née à sa surface de se poursuivre jusqu'aux myofibrilles.

c) Un troisième rôle enfin lui est dévolu, celui de la transmission de la contraction des myofibrilles aux tendons. En raison des connexions établies par la membrane Z entre les myofibrilles et le sarcolemme, on avait envisagé l'hypothèse suivante : la contraction des myofibrilles crée une force de tension que la membrane de Krause transmet à l'endomysium par l'intermédiaire du sarcolemme, les fibres conjonctives à leur tour la transmettant aux tendons.

Bennet [27] et Walis [21] infirment cette hypothèse, la membrane de Krause n'ayant pas pour eux les qualités requises. Il faudrait qu'elle soit en effet continue, résistante et solidement attachée au sarcolemme. Or, il est tout d'abord difficile d'admettre sa continuité : les mitochondries, les corpuscules graisseux, les noyaux peuvent se mouvoir librement à l'intérieur de la fibre sans altérer son architecture. Kühne, en 1863, avait même pu observer un nématode se déplaçant en tous sens dans la fibre. D'autre part, cette membrane ne paraît pas suffisamment résistante pour pouvoir transmettre une force de tension importante ; il est en effet facile, par des manipulations douces, de déplacer longitudinalement les myofibrilles et de créer ainsi un décalage des disques Z. Enfin, le point d'attache au sarcolemme n'apparaît ni constant ni particulièrement solide ; il est en effet fréquent que la membrane Z n'atteigne pas le sarcolemme, en étant séparée par un capiton de sarcoplasme ou par un noyau : lorsqu'elle l'atteint, on peut l'en détacher facilement. Bowman, déjà, avait montré que le contenu sarcoplas-

mique pouvait sans difficulté être exprimé hors du sarcolemme.

Bennet, ne pouvant admettre le rôle de la membrane Z, réfute la théorie en bloc sans chercher à mettre en évidence un autre mode de connexion entre les myofibrilles et le sarcolemme ; il établit une théorie de transmission directe, la force de contraction des myofibrilles étant transmise directement aux fibres des tendons en raison de leur situation en vis-à-vis au niveau des jonctions myotendineuses.

Certes, ce mode de transmission paraît logique, mais il ne peut s'appliquer qu'aux fibres des extrémités du muscle qui entrent en rapport avec les tendons ; or, nous avons vu que dans un muscle long, de nombreuses fibres se terminaient dans le ventre du muscle ; il faut donc que leur contraction individuelle soit transmise aux tendons de façon indirecte, et cela ne peut se faire que par l'intermédiaire d'abord du sarcolemme puis de la charpente conjonctive. Nous en revenons donc à la première théorie, mais reste à prouver le mode de transmission de la force de contraction à travers la fibre car nous ne pouvons admettre le rôle de la membrane de Krause, les arguments de Bennet et Wallis nous paraissant irréfutables. C'est toutefois à la hauteur des disques Z que semble se transmettre la force de contraction des myofibrilles ; en effet, nous avons eu souvent l'occasion de constater, dans les fibres présentant des bandes de contraction, un aspect festonné du sarcolemme en regard de ces disques Z (fig. 30). Or, ce ne peut être le réticulum qui attire ainsi le sarcolemme à ce niveau car de telles indentations devraient alors se retrouver essentiellement à la hauteur des bandes H. Pour Barer [21], il n'y aurait pas d'éléments figurés responsables de cette transmission, mais simplement une parenté visqueuse entre les myofibrilles et le sarcolemme, la contraction de ce gel visqueux exerçant une traction sur le sarcolemme.

Une fois de plus, nous nous retrouvons dans le domaine de l'hypothèse pure ; on ne peut qu'affirmer la participation du sarcolemme dans la transmission de la force de contraction des myofibrilles aux tendons, sans savoir encore de façon certaine comment elle lui parvient.

Ainsi, le sarcolemme apparaît comme une membrane participant activement au fonctionnement de la fibre, puisqu'il permet le passage des métabolites et de l'influx nerveux venus de l'extérieur ; une fois le travail cellulaire accompli, il assure l'élimination des produits de déchets et contribue à intégrer la contraction individuelle de la fibre dans celle du muscle en entier.

V. — HISTOPHYSIOLOGIE

Nous n'entrerons pas dans le détail du mécanisme très complexe de la contraction musculaire, là n'est pas le but de notre travail ; toutefois, un rappel histophysiologique nous a paru nécessaire pour la meilleure compréhension d'un essai de localisation des troubles du fonctionnement musculaire dans les myopathies.

L'excitation de la fibre nerveuse libère à son extrémité de l'acétylcholine ; quand son taux est suffisant, elle dépolarise la surface du sarcolemme en rapport avec la plaque motrice ; cette dépolarisation se transmet à l'intérieur de la fibre grâce, nous l'avons vu, aux membranes du réticulum sarcoplasmique ; elle met alors en jeu des processus chimiques qui vont déclencher la contraction musculaire.

Ces processus chimiques sont représentés par la déphosphorylation de l'A.T.P. ; ce phénomène dégage de l'énergie et s'accompagne du rapprochement des molécules d'actine et de myosine pour former de l'actomyosine ; la synthèse de l'A.T.P. à partir de l'A.D.P. et de l'acide phosphorique, nécessite ensuite une quantité importante d'énergie, qui est apportée par deux voies, l'une rapide :

Acide créatine phosphorique + A.D.P. → A.T.P. + créatinine

l'autre lente : l'acide phosphorique se fixe sur le glycogène et, lors de la formation de l'acide pyruvique, il est libéré avec une quantité d'énergie suffisante.

La partie la plus intéressante pour nous est repré-

sentée par le rapprochement des molécules d'actine et de myosine qui s'unissent pour former de l'actomyosine. Ce phénomène chimique correspond, sur le plan histologique, à l'interpénétration des myofilaments qui constitue la contraction musculaire. On est donc arrivé au stade où la morphologie moléculaire rejoint la physiologie (Bessis [32]).

Des preuves expérimentales de ce phénomène ont pu être données : l'adjonction d'A.T.P. à une solution d'actomyosine augmente sa viscosité par dissociation en actine et myosine ; inversement, quand l'A.T.P. disparaît, l'actomyosine se reforme et précipite.

Cet exposé rapide de l'histophysiologie de la fibre musculaire permet de mettre en évidence les quatre étapes de la contraction musculaire : l'arrivée de l'influx nerveux, sa transmission à l'intérieur de la fibre, la déphosphorylation de l'A.T.P. et enfin le glissement des molécules d'actine et de myosine.

Lorsque l'apport nerveux est déficient, la fibre ne pouvant plus se contracter s'atrophie ; il s'agit dans ce cas d'une atrophie neurogène, en îlot. Si, au contraire, l'atteinte porte sur les éléments constitutifs de la fibre, l'atrophie qui en résulte est dite myogène ; elle n'est pas systématisée.

C'est cette atrophie primitive de la fibre que nous allons envisager dans l'étude des myopathies.

CHAPITRE III

LA FIBRE MUSCULAIRE AU COURS DES MYOPATHIES

I. — RAPPEL CLINIQUE DES MYOPATHIES

On englobe sous ce terme un groupe de maladies qui ont en commun une faiblesse progressive des muscles sans atteinte du système nerveux et sans signes inflammatoires ; le terme de myopathie est impropre car trop général, et il serait préférable de lui substituer, comme le font les auteurs étrangers, celui de dystrophie musculaire progressive ; ces affections évoluent en effet sur un mode chronique pendant plusieurs années et de façon inexorable, rien ne pouvant, du moins à l'heure actuelle, éviter leur issue fatale.

Ce sont des maladies héréditaires et familiales frappant l'enfant et l'adolescent.

Leur cause n'a pu encore être décelée ; tous les auteurs s'accordent pour leur reconnaître une nature dégénérative, celle-ci étant innée ou secondaire à des troubles endocriniens. Les différents travaux consacrés à leurs aspects biochimiques n'ont encore abouti à aucune conclusion valable ; l'augmentation de l'excrétion de la créatine et la diminution de la créatininurie, ont été régulièrement retrouvées, mais ces anomalies métaboliques ne sont pas spécifiques et accompagnent toutes les altérations musculaires.

Avec Rouques [20], on réunit actuellement dans le cadre de ces affections :

— les myopathies banales,
— la maladie de Steinert,
— la maladie de Thomsen.

Cette dernière, extrêmement rare, se caractérise par une hypertrophie musculaire associée à une réaction myotonique ; elle n'entre pas dans le cadre des atrophies musculaires ; de plus, son diagnostic clinique et histologique pose peu de problèmes. Aussi l'avons-nous exclue du cadre de notre travail. Par contre, les autres formes sont plus difficiles à reconnaître, surtout au début, et la biopsie vient constituer, après les examens cliniques et électromyographiques, l'étape terminale et souvent capitale de leur diagnostic.

a) Les myopathies banales

Dans ce cadre, nous limiterons notre étude aux deux formes les plus fréquentes :

— la maladie de Duchenne, ou paralysie pseudo-hypertrophique, mauvais terme auquel on doit préférer celui de dystrophie pseudo-hypertrophique ;

— la maladie de Landouzy-Déjérine, ou dystrophie facio-scapulo-humérale.

1° *La maladie de Duchenne.*

C'est, de loin, la plus fréquente de toutes les myopathies ; elle débute vers l'âge de cinq ans par un affaiblissement progressif des muscles de la ceinture pelvienne et des quadriceps, qui s'accompagne d'une pseudo-hypertrophie, surtout visible au niveau des mollets ; l'évolution en est assez rapide et la mort survient en cinq à dix ans ; elle serait l'apanage du sexe masculin ; elle se transmet sur le mode mendélien dominant.

2° *La maladie de Landouzy-Déjérine.*

Elle est d'apparition plus tardive et débute par les muscles de la ceinture scapulaire pour ensuite gagner la face ; la généralisation ne se fait que tardivement : l'affaiblissement des muscles s'accompagne ici d'une

atrophie visible et palpable évoluant beaucoup plus lentement que la maladie de Duchenne ; elle permet parfois une survie de vingt à trente ans. Sa transmission se fait sur le mode récessif.

b) La maladie de Steinert

Encore appelée dystrophie myotonique, elle associe à la dystrophie musculaire une réaction myotonique, c'est-à-dire une persistance de la contraction après un mouvement volontaire ou une excitation électrique. Affaiblissement et myotonie peuvent précéder l'atrophie de plusieurs années. De plus, cette affection diffère des formes précédentes par son début distal et son apparition tardive, vers l'âge de dix à quinze ans.

La première localisation se fait au niveau des mains, puis la dystrophie gagne les muscles des membres supérieurs et de la face.

A l'atteinte musculaire s'associent des dystrophies multiples : troubles des phanères, cataracte, atrophie testiculaire, etc. Moas et Paterson [2] en font une maladie générale liée à des troubles endocriniens ; les différentes recherches de déficit glandulaire n'ont pas été probantes ; les hormones génitales sont évidemment diminuées au prorata de l'atrophie testiculaire, mais les autres sécrétions hormonales semblent normales. La cortisone et l'A.C.T.H. réduiraient la durée de la myotonie.

L'évolution de cette affection est encore plus lente, une survie étant possible jusqu'à trente et même quarante ans.

Sa transmission se fait sur le mode dominant.

II. — OBSERVATIONS

Nous ne rapporterons pas le détail des dix-huit observations de myopathie que nous avons étudiées, afin d'éviter des descriptions fastidieuses de cas à peu près similaires.

Parmi les onze maladies de Duchenne, nous avons eu dix cas masculins pour un seul cas féminin, et à deux reprises des cas familiaux (deux frères et un frère et une sœur). C'est d'ailleurs le contexte familial qui nous a permis de découvrir l'atteinte des frères cadets, passée jusque-là inaperçue parce que trop minime (simple diminution de la force musculaire). Nous avons eu ainsi l'occasion d'observer le tout début de la maladie du point de vue anatomo-pathologique. Les neuf autres cas correspondaient à des formes plus évoluées :

— sept pouvaient encore marcher, bien que très difficilement, avec une forte ensellure lombaire et une démarche en canard ; ils présentaient une nette hypertrophie des mollets ;

— les deux autres étaient complètement grabataires, après douze ans d'évolution environ, et avaient des signes d'atrophie manifeste.

Les quatre cas de maladie de Landouzy-Déjérine correspondaient pour trois d'entre eux à des formes peu évoluées, limitées à la ceinture scapulaire ; le quatrième représentait un stade plus tardif avec atteinte de la face.

Enfin, nous avons pu observer trois cas de maladie de Steinert : deux étaient encore peu évolués (signes de myotonie et de diminution de la force musculaire au

niveau des mains). Le troisième correspondait à un stade plus avancé avec atrophie musculaire et dystrophies multiples (cataracte, atrophie testiculaire, troubles des phanères).

Ces diverses observations nous ont permis d'étudier ces affections à leurs différents stades évolutifs, surtout en ce qui concerne la maladie de Duchenne, car les deux autres formes ont une évolution beaucoup trop longue pour que l'on puisse observer leur stade terminal dans un Service de médecine infantile.

III. — ETUDE HISTOLOGIQUE

Nous ferons d'abord une étude générale des altérations de la fibre au cours des myopathies, pour ensuite envisager les aspects propres à chacune de ces affections.

I. Etude générale de la fibre myopathique

Lorsque l'on examine une coupe de muscle dystroprique, on est frappé d'emblée par le caractère disséminé des lésions ; on voit en effet côte à côte des fibres normales et des fibres dystrophiques, celles-ci présentant des degrés d'atteinte variable. Chaque fibre évolue donc pour son propre compte.

L'aspect dystrophique est dû à des modifications de calibre des fibres et aux altérations de leurs différents constituants.

1) *Les modifications de volume des fibres.*

Tout peut se voir dans un muscle myopathique : des fibres normales, des fibres hypertrophiques, pouvant atteindre parfois 230 μ de large, et des fibres atrophiques dont le calibre peut se réduire à 10 μ. Vu le caractère disséminé des lésions, sur une même coupe apparaissent de nettes différences entre le volume des fibres. C'est là un caractère absolument pathognomonique de ces affections (fig. 7 et 8).

Il peut exister, de plus, des inégalités de calibre le long d'une même fibre, parfaitement visibles sur les coupes longitudinales (fig. 9), où l'on peut constater

des hypertrophies segmentaires succédant à des zones atrophiées ou normales (Bouissou [3]).

Enfin, certaines fibres peuvent se scinder en fibres-filles ayant chacune leur sarcolemme et même parfois leur gaine endomysiale propre.

L'interprétation de ces modifications de volume des fibres doit être prudente ; nous avons vu que, déjà, à l'état normal, il existait des différences de calibre, réelles ou seulement apparentes ; d'autre part, il est bien difficile, dans un muscle myopathique, de savoir quelle devrait être la taille normale des fibres, si bien que parfois se pose le problème suivant : les fibres élargies, le sont-elles réellement ou ne sont-elles pas plutôt des fibres normales situées à côté de fibres atrophiées ? Inversement, des fibres paraissant amincies peuvent n'être que des fibres normales voisinant avec des fibres hypertrophiées. Certes, le simple fait de constater des différences de calibre entre fibres voisines est déjà suffisamment évocateur ; toutefois, le fait de préciser s'il s'agit de fibres atrophiées ou hypertrophiées a son importance pour l'appréciation du stade évolutif. L'élargissement des fibres semble en effet représenter le premier stade de la maladie, pouvant précéder l'atrophie de plusieurs mois ou années.

Cette hypertrophie peut exister avant toute atteinte du sarcoplasme ou des fibrilles, ce qui rend sa pathogénie bien obscure. Pour Bosanquet [2], il s'agirait d'une hypertrophie compensatrice : mais, dans ce cas, elle ne pourrait être que secondaire à l'atrophie.

A un stade plus avancé de la maladie, les différences de volume des fibres sont plus facilement interprétables car il existe alors des signes de dégénérescence responsables de ces modifications.

2) *Les altérations des fibres.*

Le muscle est pauvre en réponses pathologiques et réagit de façon très monotone aux différentes agressions.

Les altérations parenchymateuses sont toujours intriquées à un degré variable aux lésions interstitielles.

A. *Les altérations parenchymateuses.*

Elles se traduisent par une atteinte des myofibrilles, du sarcoplasme, ou des deux à la fois, avec réaction simultanée des noyaux qui augmentent de volume, se multiplient et s'alignent au centre des fibres.

a) La dégénérescence hyaline ou cireuse de Zinker ou vitreuse de Virchow : elle porte sur les myofibrilles, qui subissent une turgescence avec disparition de leur striation ; la fibre devient homogène, acidophile et finit par être complètement détruite.

b) La dégénérescence sarcoplasmique ; elle peut revêtir trois formes :

— La dégénérescence vacuolaire, qui se traduit par l'accumulation de vacuoles claires, de volume variable, dans tout le sarcoplasme ;

— La dégénérescence granuleuse où le sarcoplasme est occupé par de petites granulations réfringentes ;

— La tuméfaction trouble, qui est due à l'entassement de fins granules entre les fibrilles et donne à la fibre un aspect poudreux. Cette altération a moins de valeur que les deux autres formes de dégénérescence qui signent une atteinte profonde de la fibre et entraînent son atrophie rapide. La tuméfaction trouble, en l'absence d'autres altérations histologiques, ne peut représenter à elle seule un critère suffisant de dystrophie musculaire. Pour Adams [1], elle est la preuve d'une altération chimique mineure et, pour Durante [12], d'une hyperactivité sarcoplasmique.

B. *L'altération interstitielle.*

Le tissu interstitiel reste muet et n'est jamais l'objet d'une réaction lymphocytaire réactionnelle. Son seul mode de réaction consiste en son accroissement progressif ; fibrocytes et adipocytes prolifèrent et viennent

briser l'homogénéité des faisceaux. Les vaisseaux peuvent parfois présenter une légère hypertrophie de l'intima et de la média ; quant aux formations nerveuses, elles sont classiquement indemnes ; toutefois, dans les formes avancées de myopathie, il est fréquent de constater une involution des plaques motrices devenues désormais inutiles.

⁂

Il est difficile de donner un schéma évolutif général des lésions au cours des myopathies ; dans toutes les formes cependant, après un stade d'hypertrophie plus ou moins net, la dégénérescence de la fibre entraîne son atrophie progressive sans qu'il n'y ait jamais de signes de régénérescence. Les fibres finissent par disparaître et il ne persiste que de longues files de noyaux, fortement colorés, noyés dans le tissu fibro-adipeux. Celui-ci constitue une véritable fibrose de remplacement. L'hypothèse d'une métaplasie des fibres atrophiées en tissu fibreux paraît peu probable.

A un stade trop évolué, il est pratiquement impossible de reconnaître chacune des myopathies, aussi insisterons-nous surtout sur les aspects de la période d'état.

II. Caractères propres a chaque myopathie

Nous reprendrons les données anatomo-pathologiques classiques en nous appuyant sur nos observations personnelles, pour décrire, dans chacune des myopathies, les lésions propres aux différents stades évolutifs.

On a pu en effet établir une gradation dans l'atteinte des fibres et séparer une période de début, d'état, et un stade terminal. C'est là, certes, une vue un peu trop schématique car, en fait, l'évolution lentement pro-

gressive s'étale sur de longues années sans qu'il y ait de démarcation nette entre ces trois périodes.

D'autre part, l'évolutivité clinique et anatomique ne sont pas strictement parallèles. Chaque fibre évoluant pour son propre compte, l'atteinte d'un muscle dépend du nombre de fibres présentant des signes de dystrophie et de l'importance de celle-ci. L'évolutivité clinique est déterminée à son tour par la diffusion du processus myopathique à un nombre plus ou moins important de muscles, et par le degré de leur atteinte. Une biopsie isolée ne peut permettre de préciser le stade clinique, elle risque de montrer des lésions correspondant à un stade beaucoup plus évolué ou au contraire plus précoce, suivant qu'elle porte sur le muscle atteint en premier ou sur un muscle encore peu touché.

Nous décrirons donc des stades évolutifs purement anatomo-pathologiques, sans préjuger de l'évolutivité clinique générale.

Cette absence de parallélisme anatomo-clinique nous a permis d'observer à peu près toute la gamme des lésions, sans qu'il soit utile d'avoir des malades au tout début de la maladie ou au dernier stade ; il nous a suffi de prélever des muscles plus ou moins atteints.

I. La maladie de Duchenne

a) *Au début :* On note essentiellement des inégalités de calibre des fibres en rapport avec l'augmentation du diamètre de certaines d'entre elles ; il existe déjà une légère prolifération du tissu adipeux endomysial (fig. 7).

b) *A la période d'état* commence l'atrophie des fibres, aussi les différences de volume sont-elles encore plus nettes entre fibres encore hypertrophiées et fibres déjà atrophiées (fig. 8). Nous avons pu constater, de plus, sur les coupes longitudinales, des inégalités de calibre le long d'une même fibre (fig. 9). Il existe enfin à ce stade des images de scission de fibres en fibres-filles.

Les noyaux commencent à proliférer, mais les fibres

ne présentent pas encore de signes de dégénérescence.

Ce qui caractérise cette affection, c'est l'extrême prolifération du tissu adipeux (fig. 8), qui confère au muscle son aspect macroscopique. On l'appelle pseudo-hypertrophie, puisqu'elle correspond en réalité à une atrophie des fibres. Il n'y a pas dans ce cas de parallélisme entre le volume du muscle et celui des fibres.

c) *Au dernier stade* apparaissent les signes de dégénérescence du sarcoplasme et des myofibrilles accompagnés d'une nette prolifération des noyaux qui s'alignent en files au centre des fibres. Assez rapidement, ces fibres dystrophiques se laissent étouffer par la prolifération du tissu adipeux, et le muscle n'est pratiquement plus reconnaissable.

II. La maladie de Landouzy-Déjerine

a) *Au début*, on retrouve, comme dans la forme précédente, des variations de calibre des fibres avec légère prolifération du tissu conjonctif endomysial.

b) *A la période d'état*, les inégalités de volume sont particulièrement nettes (fig. 10). Les fibres présentent déjà des signes de dégénérescence avec vacuolisation du sarcoplasme et perte de leur striation.

Le caractère particulier de cette affection tient à l'importance du développement de la fibrose interfibrillaire (fig. 10). Les adipocytes peuvent également proliférer, mais jamais aussi abondamment que dans la maladie de Duchenne.

c) *A la période terminale*, le muscle est réduit à des bandes de tissu fibreux ; certaines, renfermant des files de noyaux, représentent des vestiges de fibres.

III. La maladie de Steinert

a) *Au début*, il existe, comme dans les autres formes, des inégalités de calibre des fibres ; elles sont ici particulièrement nettes en raison d'une importante hy-

pertrophie de certaines fibres. Le tissu interstitiel n'est pas modifié.

b) *A la période d'état*, ces différences de volume sont encore plus évidentes (fig. 11). Des fibres anormalement larges sont dispersées au milieu de fibres normales. Nous n'avons pas observé d'images de scission de fibres en fibres-filles. Pour ADAMS [1], celles-ci seraient très rares dans cette affection, alors que pour BOSANQUET [2] elles seraient pratiquement constantes.

Les fibres ne présentent encore aucun signe de dégénérescence ; les seules anomalies sont d'ordre nucléaire. Les noyaux, plus volumineux que normalement, s'alignent en longues files de plusieurs dizaines au centre de la fibre, dans une coulée sarcoplasmique (fig. 11). De telles files de noyaux, dans des fibres normales par ailleurs, mise à part leur hypertrophie, sont absolument pathognomoniques de cette affection (ADAMS [1]).

Quant au tissu interstitiel, il ne présente encore aucune altération.

c) *Au stade terminal* apparaissent les signes de dégénérescence des fibres : elles s'atrophient en même temps que prolifère le tissu endomysial ; les longues files de noyaux restent parfaitement visibles au sein de cette fibrose de remplacement.

L'atrophie tardive des fibres rend compte probablement de la particulière lenteur évolutive de cette affection.

⁂

En terminant cette étude de la fibre myopathique en microscopie optique, il nous faut rappeler la fréquence des artéfacts, qui rendent souvent difficile l'interprétation des coupes.

a) Ils peuvent être dus, tout d'abord, à un mauvais prélèvement. Le muscle myopathique, plus encore que le muscle normal, est difficile à biopsier ; il est pâle, souvent noyé dans du tissu adipeux et s'individualise

mal ; d'autre part, il est d'une extrême fragilité, aussi a-t-on souvent des images de fibres fragmentées, déchiquetées ou étirées à l'extrême.

b) Une fixation défectueuse est également la source d'artéfacts : les fibres se plissent sous l'effet de l'agent fixateur ; lorsqu'elles sont fixées en contraction extrême, elles présentent des bandes fortement colorées, appelées bandes de Nageotte ou bandes de contraction ; celles-ci existent à l'état normal dans les fibres fortement contractées et sont dues, comme nous l'avons vu plus haut, à la diminution de hauteur des bandes I, qui ne sont plus représentées que par la strie Z.

c) Les coupes longitudinales demandent une orientation parfaite pour que l'on puisse homologuer les irrégularités de calibre des fibres et la centralisation des noyaux sarcolemmiques.

d) Enfin parfois, les simples phénomènes agoniques peuvent créer un plissement des fibres et des noyaux. De plus, l'autolyse post-mortem donne souvent des altérations qui peuvent en imposer pour une dégénérescence vacuolaire du sarcoplasme ou pour une tuméfaction trouble.

IV. — ÉTUDE EN MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE

Nous abordons maintenant un chapitre tout à fait nouveau dans l'étude des myopathies. Nous n'avons retrouvé, rappelons-le, que la publication de Van Breemen, de 1960 [33, 11], consacrée à l'ultrastructure de la fibre dystrophique, mais uniquement dans la maladie de Duchenne.

Nos observations personnelles ont porté sur quatorze biopsies (onze maladies de Duchenne et trois maladies de Steinert).

Cette étude de la fibre myopathique en microscopie électronique s'est avérée assez difficile, et cela pour plusieurs raisons.

D'une part, sur le plan purement technique : l'extrême fragilité du muscle myopathique a rendu très délicate sa manipulation et sa section en petits cubes, nécessaires à une bonne fixation. Nous avons eu aussi beaucoup de mal à obtenir des coupes assez minces pour permettre de forts grossissements.

D'autre part, nous avons eu des difficultés inhérentes à la nature même des maladies étudiées ; en effet, le caractère disséminé des lésions, qui est pathognomonique des myopathies, nécessite une vue d'ensemble. Le microscope électronique ne donnant évidemment que des vues fragmentaires, il nous a donc fallu multiplier les examens pour pouvoir recréer un schéma d'ensemble. Certes, nous avons pu observer, côte à côte, des fibres à des degrés d'atteinte variable (fig. 24), mais

sans avoir de notion de la répartition et de l'étendue des lésions.

Toutefois, si nous avons manqué de vue générale, et ce n'est pas là le rôle de la microscopie électronique, nous avons eu par contre l'avantage de pouvoir étudier en détail la fibre myopathique.

Nous commencerons cette étude par la description analytique des altérations des principaux éléments de la fibre, pour ensuite envisager les aspects évolutifs au cours des deux affections en cause.

I. Etude générale de la fibre myopathique

1) *Les myofibrilles.*

a) *Leur calibre :* Il nous est apparu des plus variables au sein d'une même fibre ; en effet, de même que nous avions constaté, en microscopie optique, des différences de volume entre fibres voisines, de même nous avons pu observer, côte à côte, des fibrilles dont les diamètres variaient entre 0,5 et 2 μ (fig. 25). Les mêmes difficultés se sont posées que lors de l'interprétation des modifications de volume des fibres. Nous n'avons pu que nous référer à des chiffres assez arbitraires pour apprécier l'hypertrophie des unes et l'atrophie des autres. Comme pour les fibres, l'hypertrophie nous a paru précéder l'atrophie.

Nous avons souvent eu l'occasion de constater la scission de fibrilles en fibrilles-filles, ce qui rend le parallélisme encore plus étroit entre le mode de réaction des fibres et des fibrilles. Nous avons vu de larges fibrilles de 1,5 à 2 μ se segmenter en plusieurs fibrilles-filles, qui restaient d'abord accolées, bien que parfois déjà séparées par des paires de mitochondries situées de part et d'autre de la strie Z (fig. 22). Elles s'isolaient ensuite dans le sarcoplasme, ce qui créait d'importantes inégalités de calibre entre fibrilles voisines (fig. 23).

b) *Leur aspect :* Malgré les modifications de calibre, les myofibrilles conservent longtemps leur aspect normal ; lorsqu'elles dégénèrent, elles prennent un aspect flou en rapport avec une tuméfaction des myofilaments et elles perdent leur striation (fig. 33). Elles sont ultérieurement complètement détruites (fig. 34).

2) *Le sarcoplasme.*

a) *Le réticulum sarcoplasmique.*

Il subit une dégénérescence vacuolaire progressive. Les vésicules normalement situées près de la strie *Z* deviennent particulièrement visibles, mais il apparaît, de plus, une vacuolisation diffuse, non systématisée, sous la forme de vésicules optiquement vides, de taille variable, pouvant atteindre parfois 1,6 μ de diamètre. Il s'agit bien d'une vésiculation du réticulum, et non de mitochondries dégénérées, car les parois de ces vésicules sont parfaitement lisses, sans vestiges de crêtes (fig. 33).

Ce mode de réaction du réticulum sarcoplasmique, qui correspond à la dégénérescence vacuolaire ou ballonnisante, n'est pas l'apanage de la fibre musculaire, mais se retrouve dans d'autres cellules au cours d'atteintes diverses.

Cet entassement de vésicules nombreuses et parfois volumineuses dans les espaces interfibrillaires, écarte les myofibrilles qui, à l'état normal, sont pratiquement accolées. Elles restent d'abord reliées par la membrane de Krause (fig. 25), puis celle-ci disparaît secondairement (fig. 28, 29, 33).

L'augmentation de la vacuolisation du réticulum sarcoplasmique associée à l'atrophie des myofibrilles, finit par donner à la fibre un aspect en négatif : de fines raies sombres, correspondant aux myofibrilles, séparent de larges bandes claires de sarcoplasme (fig. 28). A la longue, les fibrilles disparaissant complètement, il ne

reste plus dans la fibre qu'une masse de sarcoplasme dégénéré.

b) *Les mitochondries.*

Elles subissent des variations portant sur leur nombre et leur aspect.

— Leurs variations en nombre sont assez difficiles à apprécier, puisque l'on ignore ce que serait celui-ci à l'état normal.

Il nous a semblé, toutefois, qu'il y avait assez souvent une prolifération mitochondriale. En effet, à côté des mitochondries disposées régulièrement, par paires symétriques, de part et d'autre de la strie Z, il nous a été donné d'observer assez fréquemment de longues files de mitochondries entre les myofibrilles. Nous n'avons pas retrouvé cette disposition dans des muscles normaux, prélevés au même niveau chez des enfants du même âge ; d'autre part, nous avons constaté à plusieurs reprises l'existence de mitochondries lobulées prêtes à se diviser (fig. 26), pouvant sans doute expliquer cette prolifération mitochondriale. C'est là évidemment un fait assez paradoxal puisque, normalement, le chondriome ne se développe que dans les muscles ayant une grande activité ; il ne peut s'agir, en outre, d'un processus de régénérescence des fibrilles, car nous allons voir que ces mitochondries subissent une dégénérescence parallèle à celle des autres constituants cellulaires.

Leur nombre diminue évidemment au prorata de leur atteinte :

— Leur aspect se modifie progressivement ; ces mitochondries subissent, comme le réticulum, une dégénérescence vacuolaire. Elles augmentent de volume, leur matrice se clarifie et laisse voir plus facilement les crêtes de Palade ; secondairement, les crêtes s'altèrent, s'effritent et les mitochondries prennent alors l'aspect de vésicules hérissées de petites pointes (fig. 33).

Cette vacuolisation des mitochondries réalise le « cloudy-swelling », qui correspond à la classique tu-

méfaction trouble. Ce mode de réaction se retrouve dans d'autres cellules ; il relèverait à la fois de troubles osmotiques, par hypotonie cellulaire, et de troubles biochimiques, par dissociation de la phosphorylation oxydative. On a pu expérimentalement provoquer ce « cloudy-swelling » en altérant l'activité métabolique des mitochondries par des substances chimiques. Des substances telles que l'A.T.P., qui contribuent à assurer une phosphorylation oxydative normale, empêchent, au contraire, cette augmentation de volume des mitochondries. Il est possible que, dans les myopathies, le déficit en A.T.P. soit responsable de cette altération mitochondriale. Nous pensons qu'il faut considérer cet aspect de « cloudy-swelling » comme un signe de dégénérescence et non d'hyperactivité sarcoplasmique, comme le voulait DURANTE pour la tuméfaction trouble.

c) *Les granulations lipidiques.*

Nous n'avons jamais retrouvé ces formations dans les muscles myopathiques, ce qui est tout à fait logique puisqu'elles sont le témoin d'une activité cellulaire intense.

d) *La matrice sarcoplasmique.*

Nous n'avons pas pu déceler ses altérations, en raison de la vacuolisation du réticulum sarcoplasmique.

3) *Les noyaux.*

Nous avons retrouvé l'augmentation de leur taille et de leur nombre, déjà constatée en microscopie optique, mais nous avons pu, en outre, étudier de façon plus précise leurs modifications de forme et leur disposition très particulière.

a) Les noyaux des fibres myopathiques prolifèrent par scission directe, à partir de noyaux préexistants ; c'est ce mode de division qui leur confère, semble-t-il, une forme souvent très tourmentée. Nous avons sou-

vent eu l'occasion d'observer de gros noyaux en train de se fragmenter en plusieurs noyaux secondaires (fig. 36). Ceux-ci restent d'abord étroitement imbriqués; ils se moulent les uns sur les autres et réalisent des images de puzzle où il est facile de retrouver le contour du noyau primitif (fig. 36). Par la suite, ces noyaux tendent à s'écarter les uns des autres ; ils gardent longtemps leur forme primitive, déterminée par celle du noyau voisin, puis, lorsqu'ils sont complètement isolés dans un halo sarcoplasmique, ils prennent alors un contour plus régulier (fig. 32).

De plus, les noyaux de ces fibres myopathiques présentent souvent de profondes incisures en forme de fjords (fig. 41 et 44). En coupe, elles peuvent prendre l'aspect d'enclaves nucléaires (fig. 44).

b) La disposition de ces noyaux est assez particulière : ils s'alignent en longues files (fig. 44) ou se répartissent au hasard, seuls ou par petits groupes (figures 40 et 41). Ils se situent le plus souvent en position centrale, dans le sarcoplasme interfibrillaire, en refoulant les myofibrilles vers la périphérie de la fibre (fig. 32). Nous avons retrouvé beaucoup plus rarement une prolifération nucléaire dans le sarcoplasme périphérique (fig. 31 et 42). Dans ce cas, les noyaux refoulent les fibrilles vers le centre de la fibre (fig. 31). Nous pensons qu'il ne s'agit sûrement que d'une situation transitoire et que, secondairement, tous les noyaux tendent à se disposer dans le sarcoplasme interfibrillaire.

Cette prolifération nucléaire est extrêmement troublante, surtout lorsqu'elle aboutit à la constitution de longues files de noyaux alignés au centre de la fibre : c'est là, en effet, la même disposition que chez l'embryon. Il ne peut s'agir de fibres restées à l'état embryonnaire puisque, par ailleurs, les autres constituants sont développés normalement ; d'autre part, nous avons pu observer la genèse de cette multiplication nu-

cléaire : il s'agit donc bien d'un processus dystrophique.

Cette augmentation de la taille et surtout du nombre des noyaux, ajoute ses effets à ceux de la vacuolisation du sarcoplasme pour refouler et étouffer les myofibrilles.

4) *Le sarcolemme.*

La membrane d'enveloppe de la fibre semble être le seul élément respecté par la dystrophie ; elle persiste inchangée, autour de fibres complètement dégénérées (fig. 34).

5) *Le tissu interstitiel.*

Nous ne décrirons pas les modifications du tissu interstitiel, que nous avons déjà envisagées en microscopie optique. Leur simple constatation nous paraît suffisante, sans qu'ils soit utile d'entrer dans le détail de leur infrastructure.

II. Aspects propres a chaque myopathie

1) *La maladie de Duchenne.*

a) Pour Van Breemen [33.1], la première altération consiste en la vacuolisation du réticulum sarcoplasmique. Les mitochondries présentent ensuite une forme lobuleuse et se désintègrent ; alors que sarcoplasme et chondriome sont complètement détruits, les myofibrilles conservent encore leur aspect normal. Ce n'est que secondairement qu'elles présentent des signes de dégénérescence ; elles perdent alors leur striation, s'atrophient et finissent par disparaître à leur tour.

Cet auteur ne fait aucune mention de l'état des noyaux. Pour lui, le point essentiel réside en la vacuolisation du réticulum sarcoplasmique qui serait la tra-

duction morphologique de l'aberration fonctionnelle responsable de la maladie. Il pense, avec HARMAN, que cette dégénérescence sarcoplasmique indique un blocage dans la production de l'énergie anabolique de la fibre, mais le lieu exact du blocage reste à préciser : s'agit-il d'une gêne dans l'élaboration, le transfert, ou la conversion finale de l'énergie en contraction musculaire ?

b) Observations personnelles.

— Au début, nous avons constaté, avant tout signe de dégénérescence sarcoplasmique, des modifications de calibre des fibrilles, essentiellement dans le sens de l'hypertrophie. Ces fibrilles élargies voisinent souvent avec des fibrilles beaucoup plus minces, qui nous paraissent correspondre à des fibrilles-filles plutôt qu'à des fibrilles déjà atrophiées (fig. 22 et 23).

Nous avons observé, déjà à ce stade, des anomalies nucléaires ; les noyaux, en effet, commencent à se fragmenter (fig. 20) et même à s'aligner en file (fig. 21). Ces files sont encore excentriques, bien que déjà séparées du sarcolemme par quelques fibrilles (fig. 21).

Enfin, nous avons retrouvé un début de prolifération du tissu endomysial.

— A la période d'état, l'atteinte des différents constituants cellulaires devient manifeste ; elle présente des degrés d'intensité différente selon les fibres ; aussi, sur un même prélèvement, peut-on avoir toute une gamme de lésions.

La vacuolisation du réticulum s'accompagne de l'atrophie progressive des fibrilles, qui gardent longtemps un aspect normal malgré leur diminution de calibre : leur dégénérescence n'apparaît qu'à un stade très évolué.

L'atteinte du chondriome ne nous paraît pas correspondre aux descriptions de VAN BREEMEN. Pour lui, les mitochondries prennent une forme lobuleuse, puis se désintègrent. Nous avons également observé des mi-

tochondries en raquettes ou en sablier, mais elles nous ont paru traduire un processus de multiplication, plutôt que de raréfaction. D'autre part, leur destruction ultérieure nous a semblé secondaire à un stade de vacuolisation réalisant le « cloudy-swelling ».

Les différents éléments constitutifs de la fibre présentent donc des altérations qui entraînent leurs destruction progressive. Par contre, les noyaux, au lieu de disparaître, augmentent de taille et de nombre. Ils sont en général disposés en files peu serrées au centre de la fibre (fig. 32) ; nous en avons toutefois observé en position périphérique.

On retrouve enfin l'extrême prolifération du tissu adipeux.

— Au stade terminal, les fibrilles, très altérées (fig. 33), ne tardent pas à disparaître complètement (fig. 34). La fibre n'est plus alors représentée que par un étui sarcolemmique renfermant des débris de fibrilles, de vésicules du réticulum et de mitochondries, avec de nombreux noyaux ayant conservé un aspect à peu près normal. La prolifération du tissu adipeux étouffe ces vestiges de fibres (fig. 34).

2) *La maladie de Steinert.*

— Au début, nous avons été frappée par l'aspect des noyaux, réalisant au centre des fibres de très belles images de puzzle, avec parfois huit à dix noyaux encastrés étroitement les uns dans les autres (fig. 36 et 37). Les fibrilles qui les entourent paraissent de taille uniforme, et nous n'avons pas observé de scission en fibrilles-filles.

— A la période d'état, l'aspect des noyaux, dès la simple vue des coupes, permet de reconnaître l'affection en cause ; c'est là, en effet, qu'il existe la plus nette prolifération nucléaire. Des files de noyaux très serrés s'alignent entre les fibrilles (fig. 44). Ils sont beaucoup plus nombreux que dans la maladie de Duchenne

(fig. 32). Ils se disposent aussi fréquemment, par petits groupes, dans un halo de sarcoplasme de forme ovalaire (fig. 40 et 41) ; enfin, plus rarement, ils s'alignent dans une bande de sarcoplasme périphérique (fig. 42).

D'autre part, les noyaux présentent dans cette forme de myopathie, un aspect tourmenté avec de profondes incisures, alors que dans la maladie de Duchenne ils ont une forme beaucoup plus régulière. Nous avons vu qu'à l'état normal, un noyau peut présenter des incisures lorsque la fibre est en état de contraction ; c'est peut-être l'état myotonique qui, dans la maladie de Steinert, donne aux noyaux leur aspect tourmenté.

Les myofibrilles sont de calibre inégal (fig. 38 et 39), mais ne présentent pas de signes de dégénérescence. Elles sont écartées par un début de vacuolisation du réticulum sarcoplasmique.

Les mitochondries, souvent assez nombreuses, ont leur matrice qui se clarifie (fig. 38).

Enfin, une importante prolifération fibreuse dissocie les fibres.

— Nous n'avons pas pu observer des fibres au stade terminal, même en prélevant les muscles distaux atteints en premier. La lenteur évolutive est telle, dans cette affection, que malgré le décalage anatomo-clinique, il ne peut y avoir chez un enfant des fibres ayant déjà subi une dégénérescence complète.

***

Comme en microscopie optique, nous avons souvent été gênée par des artéfacts.

Certains, tels qu'un aspect fragmenté ou strié des fibres, sont aisément reconnaissables ; d'autres, au contraire, peuvent en imposer pour des altérations pathologiques. L'autolyse post-mortem donne une vacuolisation du réticulum et des mitochondries peu différente de celle que nous avons décrite dans les fibres dystrophiques. Les mitochondries sont les éléments les plus

fragiles, qui s'altèrent le plus facilement ; aussi, pour affirmer leur aspect de « cloudy-swelling », doit-on exiger des critères précis :

— une fragmentation des crêtes, car leur simple désorganisation n'est pas suffisante, puisqu'elle existe à l'état normal dans la fibre musculaire ;

— une clarification de la matrice ;

— une taille supérieure à 1,2 μ.

Conclusions

I. — Nous avons étudié la fibre musculaire striée à l'état normal, en microscopie optique tout d'abord, puis en microscopie électronique. Celle-ci nous a permis une étude détaillée de ses différents éléments constitutifs :

— Au niveau des myofibrilles, nous avons constaté une multiplicité de disques et de stries, mais nous n'avons pu que deviner l'existence des myofilaments, ce qui ne nous a pas permis de prendre position pour la théorie uniciste ou dualiste ; celle-ci toutefois paraît la plus probable. Elle a le mérite d'apporter une explication au mécanisme de la contraction musculaire.

— Le réticulum sarcoplasmique a une disposition bien définie, se reproduisant régulièrement le long des myofibrilles, ce qui permet de mieux comprendre leurs corrélations fonctionnelles.

— Les mitochondries présentent également un arrangement assez régulier, analogue à celui du réticulum. Elles revêtent leur structure habituelle, mais les crêtes sont très serrées et disposées sans ordre. Elles paraissent se former à partir de mitochondries préexistantes ou à partir des noyaux.

— Nous n'avons pas pu individualiser l'appareil de Golgi, en raison de sa similitude étroite avec les éléments du réticulum sarcoplasmique.

— Les lipopigments nous sont apparus comme de simples produits de déchets traduisant l'activité cellulaire. Nous les avons observés en effet dans des muscles de jeunes enfants, donc avant toute « usure » ou tout vieillissement de la fibre.

— Les noyaux présentent leur aspect habituel commun à toutes les cellules. Il existe dans le muscle de nourrisson une nette disproportion nucléo-plasmatique.

— Le sarcolemme apparaît constitué de deux feuillets, comme les membranes des différents éléments intracellulaires. Nous n'avons pas observé les formations décrites par BENNET (alvéoles et vésicules sur la face interne du sarcolemme, permettant le passage des métabolites, et revêtement extracellulaire analogue à une membrane basale).

Le rôle du sarcolemme dans la transmission de la force de contraction des fibrilles au tendon nous paraît certain. Nous avons constaté des indentations sarcolemmiques en regard des disques Z, dans des fibres en état de contraction, sans pouvoir toutefois préciser la corrélation exacte entre fibrilles et sarcolemme.

II. — Sur le plan pathologique, nous avons observé, en microscopie optique, d'importantes modifications du calibre des fibres, l'hypertrophie précédant l'atrophie. Les signes de dégénérescence et la prolifération du tissu interstitiel ont une précocité et une intensité variables avec chaque forme.

Dans la maladie de Duchenne, l'extrême développement du tissu adipeux domine le tableau. Par contre, dans la maladie de Landouzy-Déjerine, ce sont les fibrocytes qui prolifèrent ; les signes de dégénérescence sont plus précoces dans cette forme. Quant à la maladie de Steinert, elle se caractérise par l'importante hypertrophie de certaines fibres et par la prolifération intense des noyaux qui s'alignent en longues files dans le sarcoplasme interfibrillaire.

Au stade terminal, ces trois affections revêtent le même aspect : les fibres, complètement atrophiées, disparaissent au sein d'un tissu fibro-adipeux de remplacement.

— La microscopie électronique nous a permis d'établir un parallélisme entre le mode de réaction des fibres et des fibrilles. Celles-ci, en effet, présentent une hypertrophie qui précède leur atrophie ; de plus, elles peuvent se scinder en fibrilles-filles.

Leur dégénérescence est toujours secondaire à celle du réticulum sarcoplasmique, qui s'accompagne d'une vacuolisation des mitochondries.

Les noyaux prolifèrent par scission directe à partir de noyaux préexistants et se disposent en position centrale.

Dans la maladie de Duchenne, les signes de dégénérescence nous ont paru plus précoces que ne le laissait prévoir la microscopie optique, ce qui permet d'expliquer l'évolutivité assez courte de cette affection.

Au contraire, dans la maladie de Steinert, les anomalies sont longtemps purement nucléaires, aussi l'évolution est-elle beaucoup plus longue.

C'est en effet la dégénérescence du réticulum sarcoplasmique qui règle le pronostic ; vu l'importance de ses fonctions, on conçoit que ses altérations retentissent rapidement sur les autres éléments cellulaires et conditionnent l'évolutivité générale de la maladie.

On aura résolu le mystère des myopathies le jour où l'on découvrira la cause de cette dégénérescence du réticulum sarcoplasmique.

Le Président de Thèse :
SOREL.

Vu, le Doyen :
Pour le Doyen,
L'Assesseur :
CADENAT.

Vu et permis d'imprimer.
Toulouse, le 5 octobre 1961.
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université :
P. DOTTIN.

ICONOGRAPHIE

FIG. 1.

Diagramme représentant la striation d'une fibrille. Alternance des disques clairs et des disques sombres et présence de disques accessoires.

(D'après WALIS, 1960.)

FIG. 2.

Schéma correspondant à une coupe longitudinale de myofibrille. Les deux sortes de myofilaments interdigités sont représentés comme s'ils étaient dans un même plan. On voit également les petits ponts transversaux entre filaments primaires et secondaires.

(D'après HUXLEY et HANSON, 1954.)

FIG. 3.

Diagramme montrant les deux sortes de myofilaments dans trois sarcomères. *Au-dessous,* schéma de trois coupes transversales :

— *Au milieu,* la coupe passe par la bande H où il n'existe que les filaments primaires ;

— *Latéralement,* les coupes passent par la bande A en dehors de la bande H et l'on voit les deux sortes de filaments en disposition hexagonale.

Si une section longitudinale était pratiquée dans le plan indiqué en pointillé, on verrait à gauche un seul filament secondaire entre deux filaments primaires et à droite on en verrait deux.

(D'après HUXLEY et HANSON, 1960.)

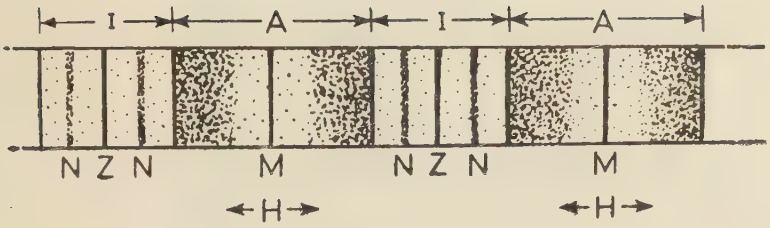


FIG. 1.

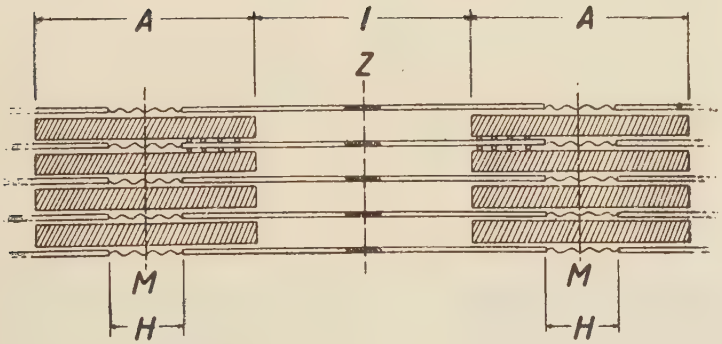


FIG. 2.

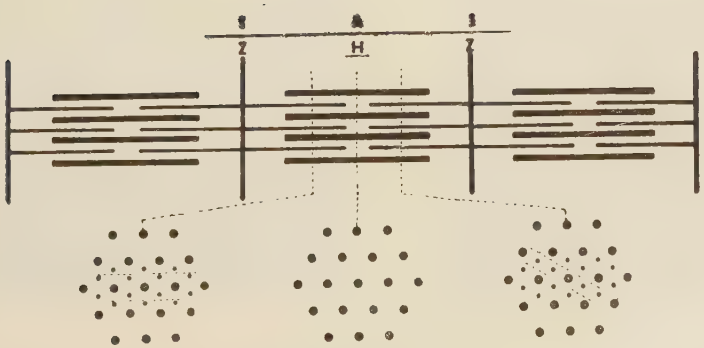


FIG. 3.

MICROSCOPIE OPTIQUE

I. — Muscle normal

FIG. 4.

Coupe transversale montrant l'arrangement des fibres (F) en faisceaux primaires entourés par le périmysium (P). Endomysium (E) autour de chaque fibre. Noter les légères différences de calibre entre fibres voisines.

FIG. 5.

Coupe longitudinale. Faible grossissement. Alignement de fibres (F) Striation transversale visible. Noyaux (N) situés sous le sarcolemme (S). Certains paraissent être en position centrale : artéfact dû à une coupe légèrement tangentielle.

FIG. 6.

Coupe longitudinale. Fort grossissement. On aperçoit les fibrilles (f), constituées par la succession de disques sombres (A) et de disques clairs (I) eux-mêmes traversés par la strie Z (Z). Noyaux (N) sous le sarcolemme.

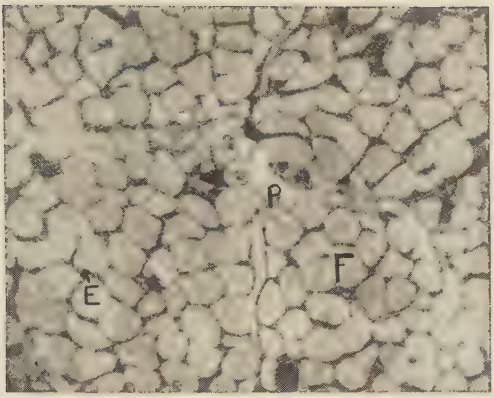


FIG. 4.

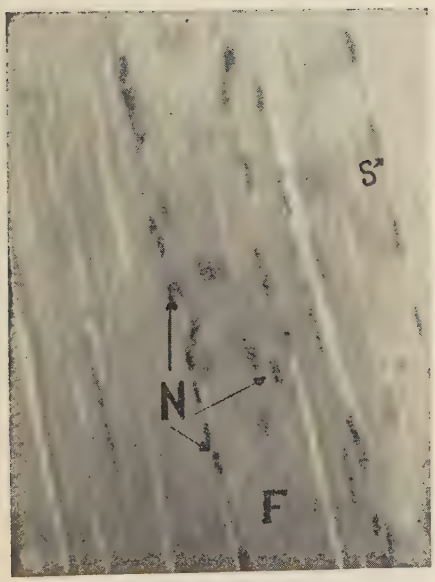


FIG. 5.

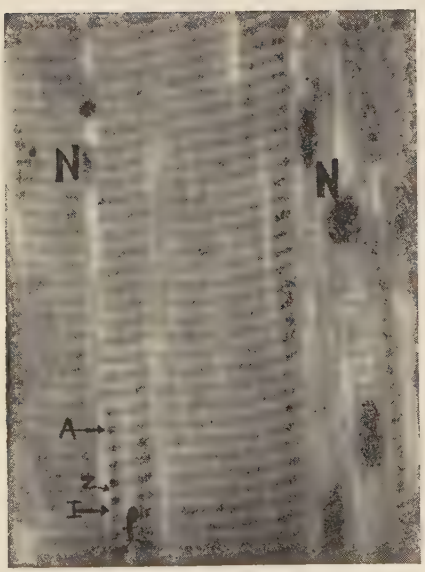


FIG. 6.

II. — Muscle myopathique

FIG. 7.

Maladie de Duchenne au début. Coupe transversale. Inégalité des fibres. Noyaux (N) disposés à la périphérie des fibres. Début de prolifération du tissu endomysial (E).

FIG. 8.

Maladie de Duchenne à la période d'état. Coupe transversale. Variations de calibre des fibres. Extrême adipose (A) responsable de la pseudo-hypertrophie du muscle.

FIG. 9.

Maladie de Duchenne à la période d'état. Coupe longitudinale. Inégalités de calibre des fibres entre elles. Sur une même fibre, hypertrophies segmentaires faisant suite à des zones atrophiées.

FIG. 10.

Maladie de Landouzy-Déjerine à la période d'état. Coupe transversale. Inégalité de calibre des fibres. Importante hypertrophie du tissu fibreux (F).

FIG. 11.

Maladie de Steinert, période d'état. Inégalité de calibres des fibres avec nette hypertrophie de certaines d'entre elles. Longues files de noyaux en position centrale (N).

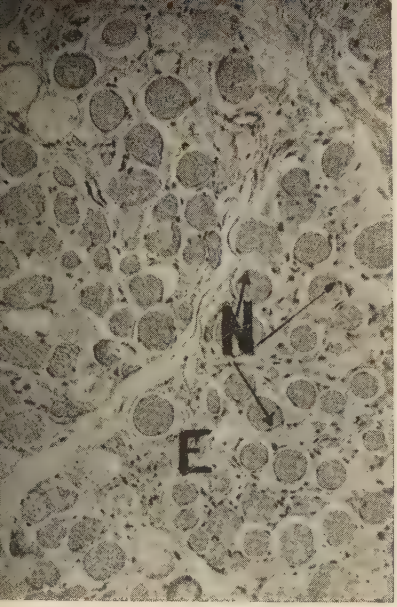


FIG. 7.

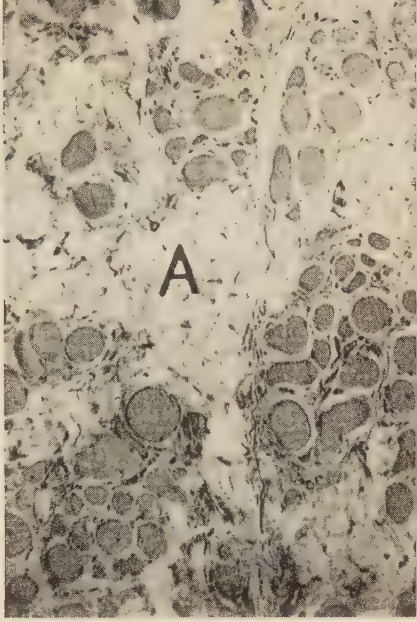


FIG. 8.

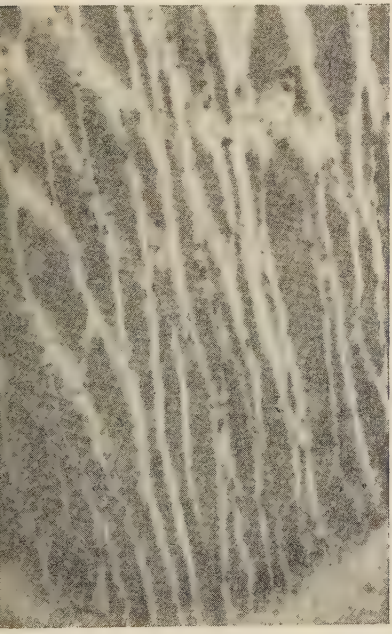


FIG. 9.

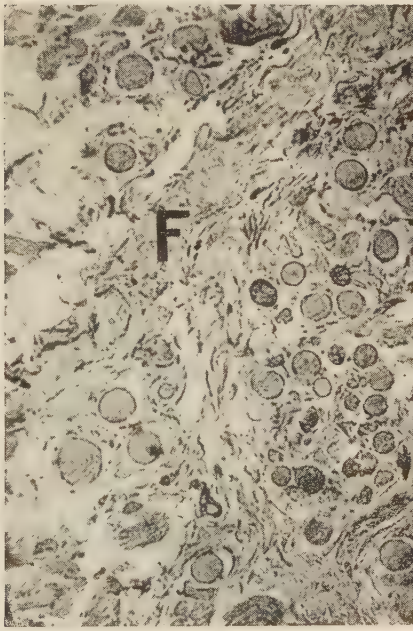
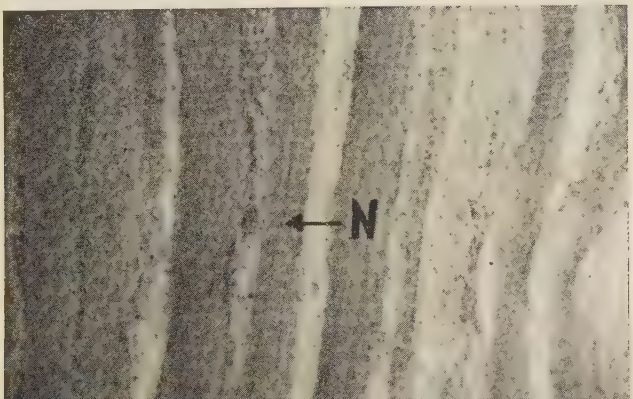


FIG. 10.

FIG. 11.



MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE

I. — Muscle normal

FIG. 12.

Enfant de huit ans. Coupe longitudinale. Extrémité arrondie d'une fibre avec noyau (N) et son nucléole (n); fibrilles (f) avec leurs disques sombres (A); les disques clairs sont réduits à la strie (Z), réalisant des « bandes de contraction ». Largeur de la fibre 14 μ; × 3 900.

FIG. 13.

Nourrisson de huit mois. Coupe longitudinale. Fibre (F) plus grêle (8 μ), mais noyau (N) de même dimension que chez l'enfant. Disproportion nucléoplasmatique. × 3 900.

FIG. 14.

Copue longitudinale. Fibrilles (f) avec disques sombres (A) et disques clairs (I) traversés par la strie Z (Z). On aperçoit le mésophragme (M); la strie de Hensen est peu visible. On devine les myofilaments (m). Vésicules du réticulum (V) entre les fibrilles, près du disque Z, et tubules le long du disque A. Noyau (N) étiré entre le sarcolemme (S) et les fibrilles. × 11 600.

FIG. 15.

Coupe longitudinale de fibre. Fibrilles plus étirées que sur la fig. 14, d'où disques I plus larges et strie de Hensen (H) mieux visible. Mitochondries (M) près de la strie Z et myofilaments (m). × 8 700.

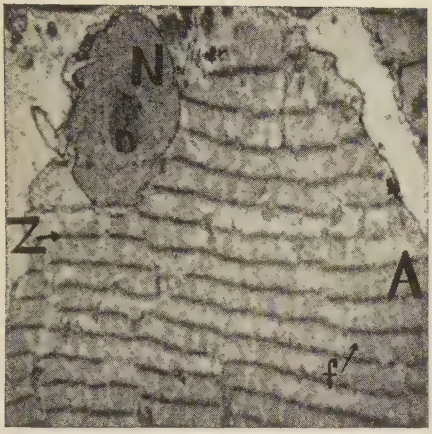


FIG. 12.

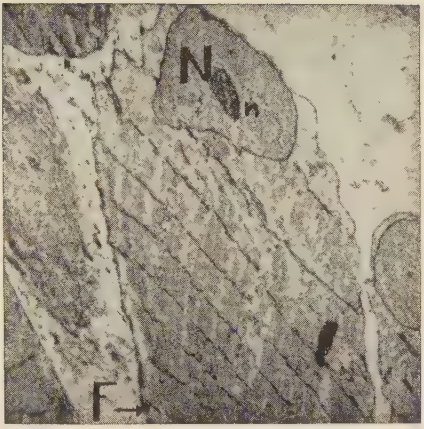


FIG. 13.

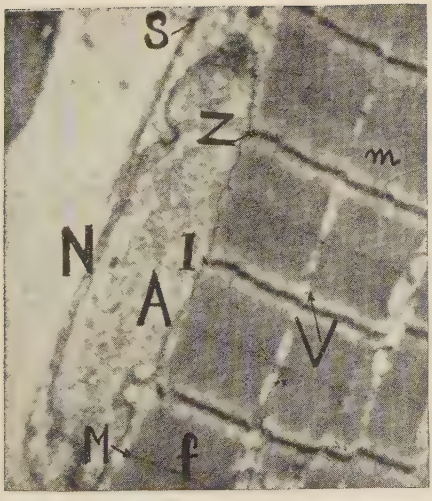


FIG. 14.

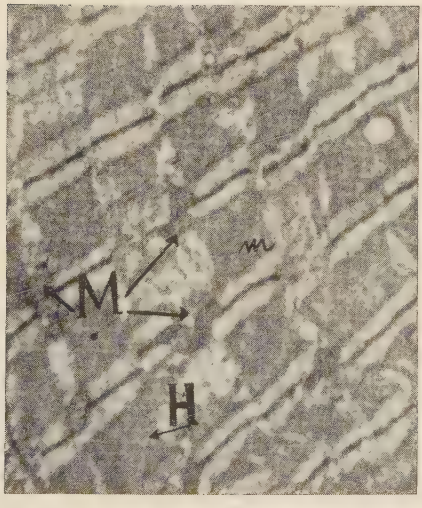


FIG. 15.

FIG. 16.

Coupe longitudinale de fibre. Alignement des fibrilles avec leurs disques sombres et leurs disques clairs traversés par la membrane de Krause (Z) qui n'atteint pas le sarcolemme (S). Mitochondries (M), les unes arrondies, situées de part et d'autre de la strie Z, les autres oblongues, le long des disques A. × 8 700.

FIG. 17.

Mitochondries (M) dans le sarcoplasme périphérique (S) entre le sarcolemme (S) et les fibrilles (F). Elles sont disposées sans ordre ; on aperçoit leurs crêtes (c), longues et nombreuses, qui ne présentent pas un arrangement défini. × 12 000.

FIG. 18.

Disposition régulière de mitochondries (M), petites et rondes, de part et d'autre de la strie Z (Z). × 8 700.

FIG. 19.

Lipopigments (Lp) en amas vacuolisés, en étroite connexion avec un noyau (N) dont le contour est irrégulier par suite de l'état de contraction de la fibre (bandes de contractions). On voit un décalage des disques Z qui ne forment pas une membrane continue ; cela est dû à un léger déplacement des fibrilles dans le sens longitudinal, lors des différentes manipulations. × 5 700.

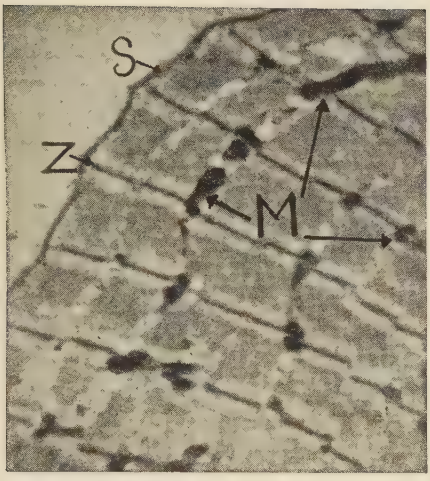


FIG. 16.

FIG. 17.

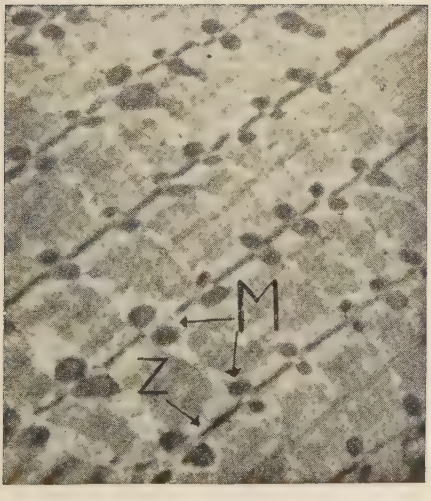


FIG. 18.

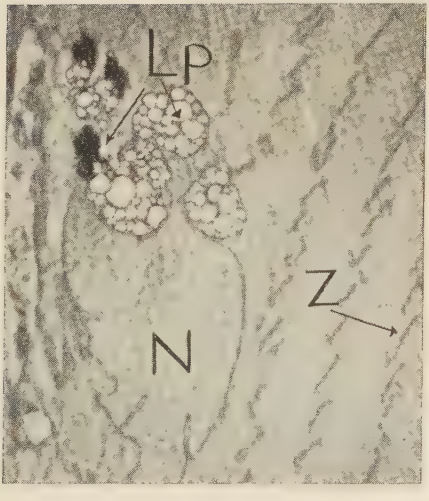


FIG. 19.

II. — Muscle myopathique

Maladie de Duchenne.

a) Période de début.

FIG. 20.

Noyau (N) en train de se diviser ; on voit nettement la ligne de scission. L'aspect déchiqueté des fibrilles voisines est un artéfact. × 5 700.

FIG. 21.

Noyaux (N) déjà séparés du sarcolemme par quelques fibrilles. Début de prolifération du tissu endomysial (E). Nombreuses mitochondries (M). × 3 900.

FIG. 22.

A gauche, fibrilles élargies (F) qui apparaissent scindées en trois fibrilles-filles séparées par des mitochondries (M). *A droite,* les fibrilles-filles sont plus nettement écartées. × 8 700.

FIG. 23.

A gauche, deux fibrilles élargies (F), nettement écartées l'une de l'autre. On devine leur scission en trois ou quatre fibrilles-filles. *A droite,* deux fibrilles-filles isolées (f). La membrane de Krause persiste entre ces différents éléments. Mitochondries (M) d'aspect normal. Bandes de sarcoplasme (s) entre les fibrilles, de largeur variable. × 8 700.

b) Période d'état.

FIG. 24.

Côte à côte, fibre peu altérée (F_1) et fibre nettement dystrophique (F_2). × 3 900.

FIG. 25.

Fibrilles de calibre différent sans image de fibrilles-filles. Striation normale, persistance de la membrane de Krause (Z) et des myofilaments (m). Mitochondries intactes (M). Vacuolisation du réticulum sarcoplasmique (V). × 12 000.

FIG. 20.

FIG. 21.

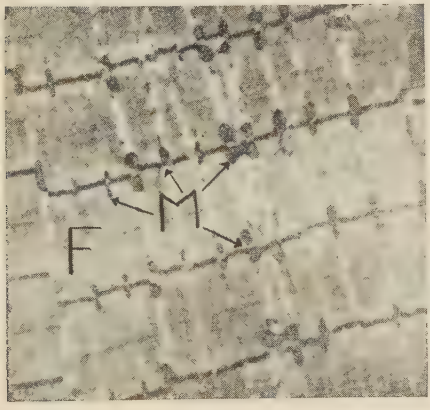


FIG. 22.

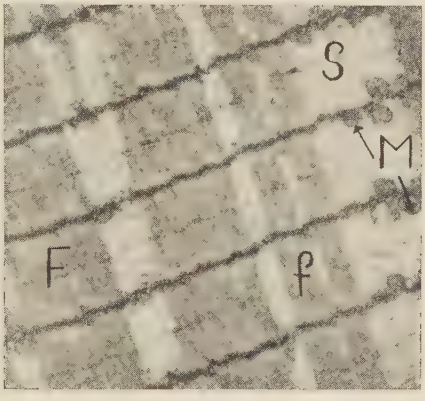


FIG. 23.

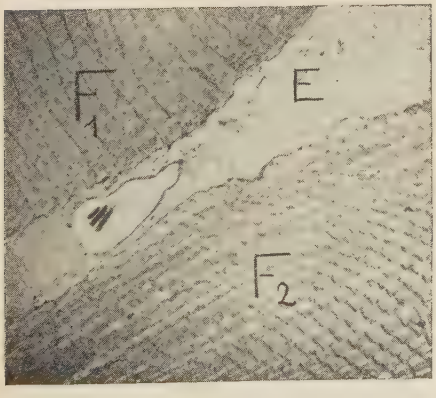


FIG. 24.

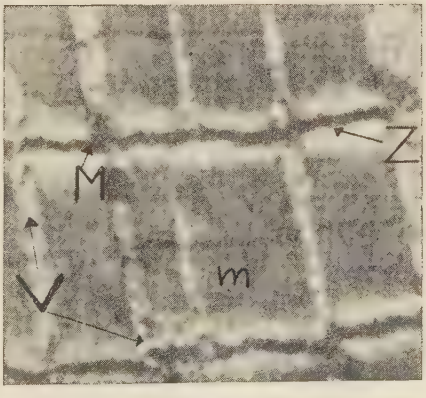


FIG. 25.

b) Période d'état *(suite).*

FIG. 26.

Mitochondries lobulées, en sablier, mais non altérées (matrice sombre, crêtes serrées). Fibrilles atrophiées (f), mais striation conservée. Vacuolisation du réticulum (V). × 12 000.

FIG. 27.

Mitochondrie (M) très élargie ; altération des crêtes de Palade (c), matrice clarifiée. Image typique de « cloudy-swelling ». Fibrilles (f) atrophiées et écartées par l'importante vacuolisation du réticulum (V). × 15 000.

FIG. 28.

Fibrilles (f) très grêles, irrégulières. Images de scission en fibrilles-filles. Mitochondries (M) altérées. Importante vacuolisation du réticulum sarcoplasmique (V). × 5 700.

FIG. 29.

Fibrilles (f) irrégulières avec striation peu nette. Mitochondries (M) très altérées disposées en longues files entre les fibrilles. Vacuolisation du réticulum (V). × 5 700.

FIG. 30.

Fibrilles (f) altérées ; en regard des bandes de contraction, profondes incisures du sarcolemme, qui a un aspect festonné ; on distingue ses deux feuillets constitutifs. *A gauche,* portion de noyau avec sa membrane nucléaire (Mn) faite également de deux feuillets. Mitochondries (M) au milieu des vacuoles du réticulum (V). × 12 000.

FIG. 31.

Noyaux (N) avec leurs nucléoles (n). Contours assez réguliers. Situés à la périphérie de la fibre, ils refoulent les fibrilles vers l'intérieur. × 3 900.

FIG. 26.

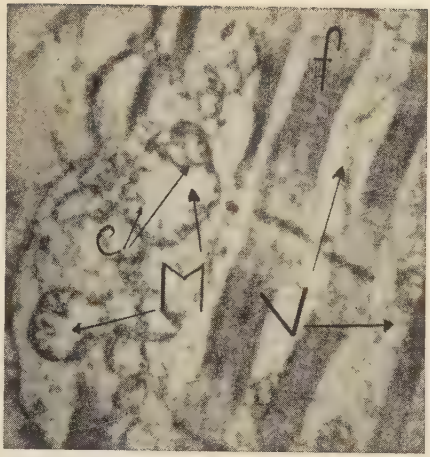


FIG. 27.

FIG. 28.

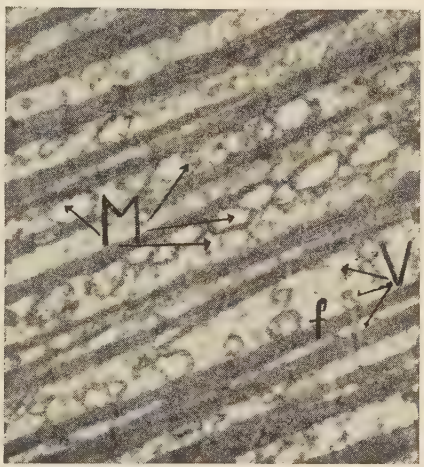


FIG. 29.

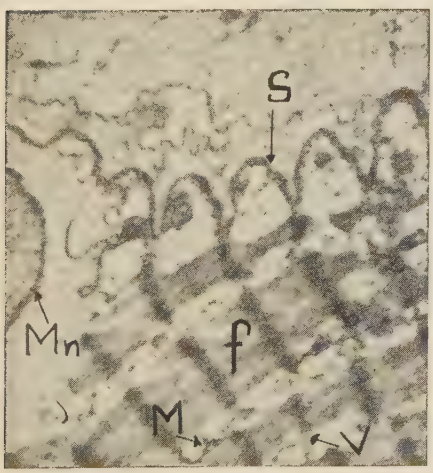


FIG. 30.

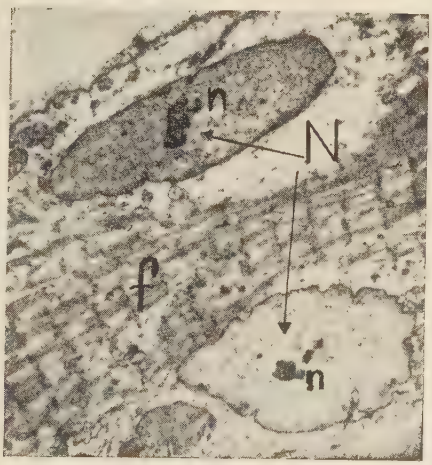


FIG. 31.

Maladie de Duchenne.

b) Période d'état *(suite).*

FIG. 32.

Montage photographique de trois clichés successifs visualisant l'alignement des noyaux au centre de la fibre. Ces noyaux sont volumineux, mais présentent un aspect à peu près normal. Les fibrilles (f) atrophiées sont refoulées vers la périphérie ; il existe ainsi une large bande de sarcoplasme au centre de la fibre (S). × 5 200.

FIG. 32

Maladie de Duchenne.

c) Période terminale.

FIG. 33.

Fibrilles très altérées, dont la striation a disparu. Nombreuses mitochondries (M) vacuolisées présentant des vestiges de crêtes, qui permettent de les différencier des vacuoles (V) du réticulum. × 8 700.

FIG. 34.

Fibre (F) réduite à un tube sarcolemmique renfermant des noyaux (N) au sein d'un sarcoplasme dégénéré où l'on ne voit plus que des vestiges de fibrilles. × 5 700.

FIG. 35.

Prolifération du tissu conjonctivo-adipeux (Tc a) entre les fibres. *A gauche,* portion de fibre (F) avec un noyau (N). × 5 700.

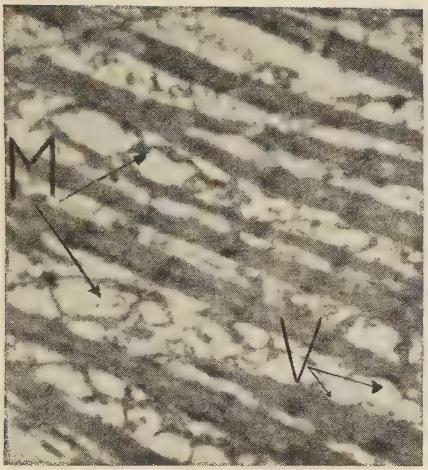


FIG. 33.

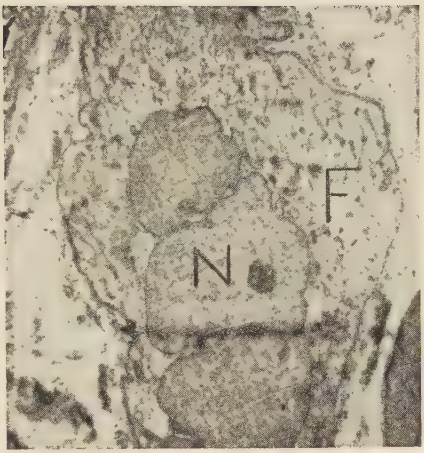


FIG. 34.

FIG. 35.

Maladie de Steinert.

a) Période de début.

FIG. 36.

Noyaux (N) en puzzle, provenant de la fragmentation d'un gros noyau, dont on aperçoit aisément le contour. L'altération des fibrilles qui entourent ces noyaux n'est qu'un artéfact. × 3 900.

FIG. 37.

Noyaux en puzzle, commençant à s'écarter les uns des autres. × 5 700.

b) Période d'état.

FIG. 38.

Fibrilles de calibre différent, légèrement écartées par un début de vacuolisation du réticulum sarcoplasmique. Mitochondries (M) normales. × 8 700.

FIG. 39.

Fibrilles (f) de taille irrégulière nettement écartées par la vacuolisation du réticulum (V). Striation normale. Mitochondries non altérées (M). × 8 700.

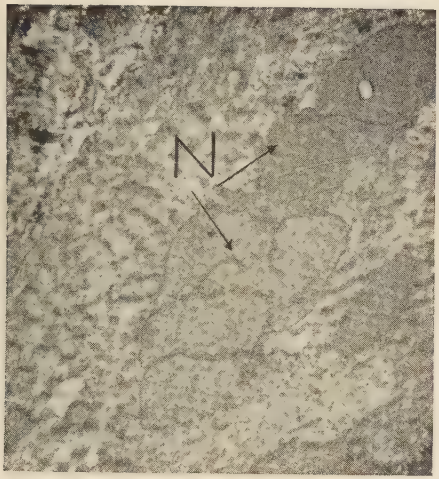


FIG. 36.

FIG. 37.

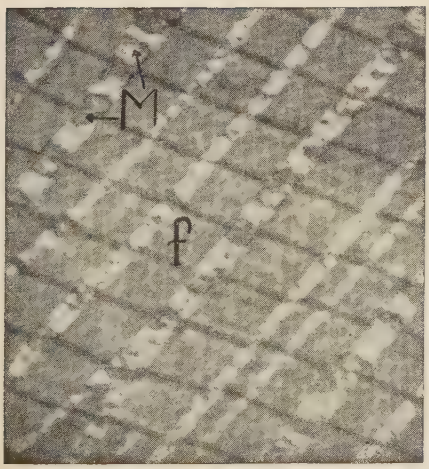


FIG. 38.

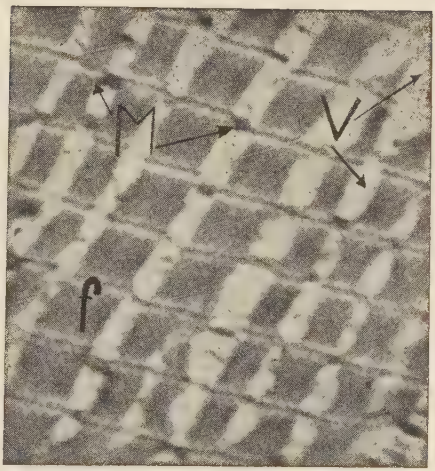


FIG. 39.

b) Période d'état *(suite).*

FIG. 40.

Noyaux (N) en position centrale, l'un régulier, arrondi, l'autre convoluté. Ils sont situés dans un halo de sarcoplasme (S) où l'on reconnaît des mitochondries (M) : certaines sont très proches des noyaux. × 5 700.

FIG. 41.

Noyau (N) isolé dans un halo de sarcoplasme (S). Noter la profonde incisure en fjord. L'altération des fibrilles voisines est un artéfact. × 3 900.

FIG. 42.

File de noyaux (N), peu nombreux, dans une large bande de sarcoplasme (S) à la périphérie de la fibre. × 2 000.

FIG. 43.

File de noyaux (N) beaucoup plus nombreux, au centre de la fibre, entre les myofibrilles. Ils sont encore étroitement encastrés. × 2 000.

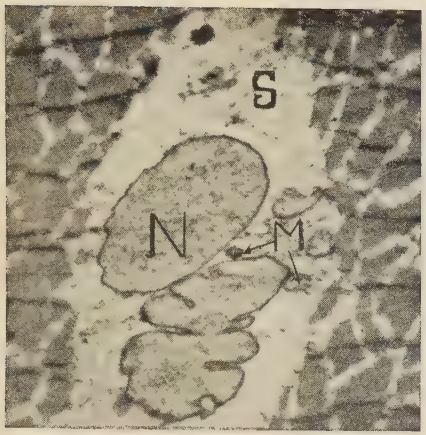


FIG. 40.

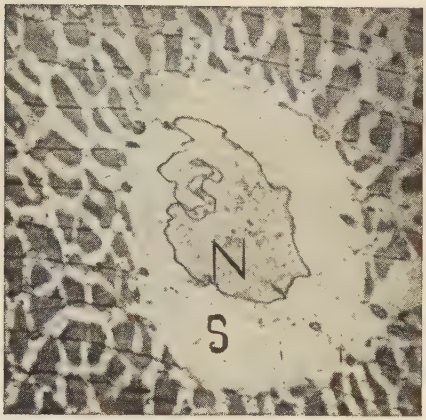


FIG. 41.

FIG. 42.

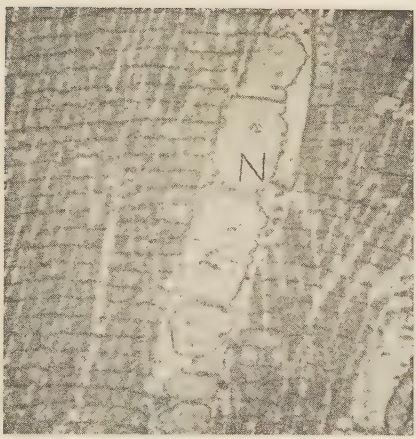


FIG. 43.

Maladie de Steinert.

b) Période d'état *(suite).*

FIG. 44.

Montage photographique de trois clichés successifs visualisant l'alignement des noyaux au centre de la fibre (surtout visible au bas de la figure). Ces noyaux sont beaucoup plus nombreux que dans la maladie de Duchenne (fig. 32). Ils se moulent assez étroitement les uns sur les autres et ont des contours extrêmement tourmentés ; certaines incisures se présentent sur la coupe comme des enclaves intranucléolaires (E). × 3 900.

FIG. 44.

BIBLIOGRAPHIE

MICROSCOPIE OPTIQUE

1. ADAMS R. D., DENNY-BROWN D., PEARSON C. M. — Diseases of muscle. — Paul Hoeber, édit., New York, 1954.
2. BOSANQUET F. D., DANIEL P. M., PARRY H. B. — Myopathy : The pathological changes in intrinsic diseases of muscles ; *in* BOURNE : The structure and function of muscle. — *Acad. press.*, New York and London, vol. 3, 1960.
3. BOUISSOU H. — La biopsie dans les myosites et les atrophies musculaires. — *Toulouse Méd.*, n° 11, 834-861, 1960.
4. BOURNE G. H., GOLARZ M. N. — Human muscular dystrophy as an aberration of the connective tissue. — *Nature, 183,* 1741-1743, 1959.
5. GAMBIER J. — Caractères généraux et méthodes d'exploration du muscle strié. — *Rev. Prat., 5,* n° 9, 863-871, 1955.
6. CASTAIGNE P., VIVIEN P. — Généralités sur les dystrophies musculaires progressives ou myopathies. — *Rev. Prat., 5,* n° 9, 873-879, 1955.
7. CHÈVREMONT M. — Notions de cytologie et histologie. — Desoer, édit., Liége, 1956.
8. COIRAULT R., LÉVY J., MICHEL-BER E., MASBERNARD A., DESCLOS DE LA FONCHAIS S., MAZINGANT F. — L'acide uridine 5-triphosphorique en thérapeutique. Traitement de myopathies, myotonies, myasthénies et des états de fatigue. — *Presse Méd., 68,* n° 30, 1169-1171, 1960.
9. DANOWSKY T. S., BASTIANI R. M., MCWILLIAMS F. D., MATTER F. M., GREEMAN L. — Muscular distrophy. — *A. M. A., Journ. Dis. Child., 91,* n° 4, 1956.
10. DEGOS R. — Les dystrophies musculaires. Etude clinique et biochimique. — Rapport au VIII[e] Congrès de Dermatologie et Syphiligraphie, Nancy, 149-173, mai 1953.
11. DÉMOS J. — Contribution à l'étude de la myopathie humaine. — Thèse Méd., Paris, 1957.

12. DURANTE G. — Anatomie pathologique des muscles. Manuel d'histologie pathologique. — Cornill et Ranvier, édit., 1902.
13. GREENFIELD J. G. — An atlas of muscle pathology in neuromuscular diseases. — Livingstone, édit., 1957.
14. LAPRESLÆ J. — Ce qu'il faut attendre d'une biopsie musculaire. — *Sem. Hôp. Paris, 33,* n° 58, 3402-3411, 1957.
15. LEY R. — Sur l'histopathologie de la myopathie infantile précoce. — *Acta Neurol. et Psychiat. Belgica, 54,* 61-68.
16. NEVIN J. — Two cases of muscular degeneration occuring in late adult life with a revue of the recorded cases of late muscular dystrophy (late progressive myopathy). — *Quaterly Journ. Méd.,* Oxford, *5,* n° 1, 51-68, 1936.
17. PAULIAN D. — Recherches sur les myopathies. — *Presse Méd., 102,* 2067-2071, 1934.
18. RISER M., GÉRAUD J., BÉNAZET J., BÈS A. — L'électromyographie. (Sa place en clinique.) — *Toulouse Méd., 4,* 335-347, 1958.
19. RODRIGUEZ B. — Contribución a la histopathologica de la distrophia miotonica (Enfermedad de Steinert) y de las miopatias. — *Analas Fac. Med. Montevideo, 36,* n° 2-3, 121-146, 1951.
20. ROUQUÈS L. — Dystrophies musculaires progressives. — *Encycl. Méd.-Chir.,* « Neurologie », t. II, 17.173-17.180.
21. WALIS E. W. — The microanatomy of muscle ; *in* BOURNE : The structure and function of muscle. — *Acad. press.,* New York and London, vol. I, 1960.
22. WOHLFART G. — Aktuelle Probleme der Muskelpathologie. — *Deutsch. Zeitsch. f. Nervenheilk.,* Bd *173,* 426-447, 1955.

MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE

23. ANDERSSON-CEDERGREEN E., SJÖSTRAND F. S. — The ultrastructure organisation of the contractile elements in skeletal muscle. — *Acta physiol. Scand., 42,* suppl. 145, 15-16, 1957.
24. ANDERSSON E., SJÖSTRAND F. S. — The ultrastructure of skeletal muscle myofilaments at various conditions of shortening. — *Exp. Cell. Research, 11,* n° 2, 493-496, 1956.
25. ANDERSSON E. — The tubular system in the striated muscle cells ; *in* SJÖSTRAND F. S. and RHODIN J. : Electron microscopy. — *Proceedings of the Stockholm conf.,* septembre 1956. Almquist & Wiksell, édit., Uppsala, 1957.

26. BAIRATI A. — L'organizzazion microscopia e submicroscopia de musculo scheletico. — *Minerva Med.*, Torino, *10*, 281-285, 1959.
27. BENNET H. S. — Modern concepts of structure of striated muscle. — *Amer. Journ. Phys. Med., 34*, n° 1, 46-66, 1955.
28. — The structure of muscle cells. — *Rev. Modern. Phys., 51*, n° 2, 394-401, 1959.
29. — The structure of striated muscle as seen by the electron microscope ; *in* BOURNE : The structure and function of muscle. — *Acad. press.*, New York and London, vol. I, 1960.
30. BERGMAN R. A. — An experimental study of the nonfibrillar components in frog striated muscle. — *Bull. John Hopkins Hosp., 103*, 267-280, 1958.
31. — The cytochemical localization of oxidative enzimatic activity and glycogen in frog striated muscle. — *Bull. John Hopkins Hosp., 104*, 179-193, 1959.
32. BESSIS M. — Ultrastructure de la cellule. — *Monographie Sandoz.*
33. VAN BREEMEN V. L. — I. Observations on normal striated muscle fibers, 215-231.
II. Observations on dystrophy striated muscle fibers, 333-343. — *Amer. Journ. Pathol., 37*, 1960.
34. CARLSEN T., KNAPPEIS G. G. — Electron microscopy of ultrathin longitudinal sections from striated muscle. — *Acta Physiol. Scand., 42*, 145, 1957.
35. COUTEAUX R. — Sur le mode de terminaison des myofibrilles et leur jonction avec la membrane sarcoplasmique au niveau de la jonction musculo-tendineuse. — *Compt. Rend., 246*, 307-309, 1958.
36. COWDRY E. V. — The reactions of mitochondries to cellular injury. — *Arch. Pathol., 1*, 237-255, 1926.
37. DEMPSEY E. W. — Variations in the structure of mitochondria. *Journ. Biophys., Biochem., Cytol., 2 suppl.*, 305-312, 1956.
38. DRAPER M. H., HODGE A. J. — Studies on muscle with the electron microscope. The ultrastructure of toad striated muscle. — *Austral. Journ. Exper. Biol. Med., 27*, 465-503, 1949.
39. EDWARDS G. A., RUSKA H., SANTOS P. de S., VALLEJO-FREIRE A. Comparative cytophysiology of striated muscle with special reference to the role of the endoplasmic reticulum. — *Journ. Biophys., Biochem., Cytol., 2 suppl.*, 143-156, 1956.
40. FERRIS W. — Electron microscopic observations of the histogenesis of striated muscle. — *Anat. Record, 133*, 275, 1959.
41. GREEN D. — Mitochondrial structure and function. — *Lab. Invest., 8*, 443-459, 1959.

42. Hall C. E., Jakus M. A., Schmitt F. O. — An investigation of cross striations and myosin filaments in muscle. — *Biol. Bull., 90,* 32-50, 1946.

43. Harman K. W. — Relation of mitochondria to enzymatic process in muscle. — *Amer. Journ. Phys. Med., 34,* 68-88, 1955.

44. Hodge A. J. — The fine structure of striated muscle. A comparaison of insect flight muscle with vertebrate and invertebrate skeletal muscle. — *Journ. Biophys., Biochem., Cytol., 2,* 131-142, 1956.

45. — Muscle fine structure ; some results of ultramicrotomy. *Third Conf. on Electron Microscopy,* London, 572-576, 1954.

46. Hodge A. J., Huxley H. E., Spiro D. — Electron microscopy studies on ultrathin sections of muscle. — *Journ. Exper. Med., 99,* 201-206, 1954.

47. Hoffman H., Grigg G. W. — An electron microscopy study of mitochondria formation. — *Exper. Cell. Research, 15,* 118-131, 1958.

48. Hovasse R. — Les données récentes sur le problème du chondriome. — *C. R. Assoc. Anat., 39,* 3-19, 1952.

49. Howatson A. F. — The structure of pigeon breast muscle mitochondries. — *Journ. Biophys., Biochem., Cytol., 2,* 363-368, 1956.

50. Huxley H. E. — Electron microscope studies of the organization of the filaments in striated muscle. — *Biochem., Biophys. Acta, 21,* n° 3, 387-394, 1953.

51. — The double array of filaments in cross striation muscle. — *Journ. Biophys., Biochem., Cytol., 3,* n° 5, 631-648.

52. Huxley A. F., Niedergerke R. — Structural changes in muscle during contraction. — *Nature,* London, *173,* 971-973, 1954.

53. Huxley H. E., Hanson J. — Changes in the cross-striations of muscle during contraction and stretch, and their structural interpretation. — *Nature,* London, *173,* 973-976, 1954.

54. Huxley H. E., Hanson J. — Preliminary observations on the structure of insect flight muscle ; *in* Sjöstrand F. S. and Rhodin J. : Electron microscopy. — *Proceedings of the Stockholm conf.,* septembre 1956. Almquist & Wiksell, édit., Uppsala, 1957.

55. Huxley H. E., Hanson J. — The molecular basis of contraction in cross striated muscle ; *in* Bourne : The structure and function of muscle. — *Acad. press.,* New York and London, vol. I, 1960.

56. Izard J. — Etude en microscopie électronique de l'hépatocyte humain normal et pathologique. — Thèse Toulouse, 1960.

57. JONES W. M., BAKER R. — Electron microscopy of the sarcolemma. — *Nature,* London, *161,* 1012, 1948.
58. KISH B. — An electron microscopic comparaison of different striated muscles. — *Exp. Med. Surg., 14,* 273-285, 1956.
59. LANZAVECCHIA G. — L'ultrastructura dei mitochondri in cellule di differenti organi. — *Ist. Lom. Sci. e Lett., 90,* 536-540, 1956.
60. LING G. — The normal membrane potential of frog sartorius fibers. — *J. Cell. Comp. Physiol., 34,* 383-396, 1949.
61. LOW F. N. — Mitochondrial structure. — *Journ. Biophys., Biochem., Cytol., 2,* 337-340, 1956.
62. MORGAN ROZSA G., SZENT-GYORGI A., WYCKOFF R. W. G. — Macromolecular arrangement within muscle. — *Science, 111,* 201-202, 1950.
63. PALADE G. E. — The fine structure of mitochondria. — *Anat. Rec., 114,* 427-446, 1952.
64. — An electron microscopy study of the mitochondrial structure. — *Journ. Histochem., Cytochem., 1,* 188-211, 1953.
65. — Studies on the endoplasmic reticulum. — *Journ. Biophys., Biochem., Cytol., 1,* 567-581, 1955.
66. — A small particule component of the cytoplasm. — *Journ. Biophys., Biochem., Cytol., 1,* 59-69, 1955.
67. — The endoplasmic reticulum. — *Journ. Biophys., Biochem., Cytol., 2 suppl.,* 85-98, 1956.
68. PALADE G. E., CLAUDE A. — The nature of the Golgi apparatus. *Journ. Morph., 85,* 35-55, 1949.
69. PALADE G. E., PORTER K. R. — Studies on the endoplasmic reticulum. — *Journ. Exper. Med., 100* 641-654, 1954.
70. POLICARD A., BAUD C. A. — La structure inframicroscopique normale et pathologique des cellules et des tissus. — Masson, édit., Paris, 1958.
71. POLICARD A., COLLET A. — Sur certains rapports inframicroscopiques entre mitochondries et éléments du réticulum endoplasmique. — *Bull. Micr. Appl., 8,* 71-73, 1958.
72. PORTER K. R. — Electron microscopy of basophilic components of cytoplasma. — *Journ. Histochem., Cytochem., 2,* 346-372, 1954.
73. PORTER K. R., KALIMANN F. L. — Significance of cell particulates as seen by electron microscopy. — *Ann. Acad. Sc. N. Y., 54,* 882-891, 1951-1952.
74. PORTER K. R., PALADE G. E. — Studies on the endoplasmic reticulum ; its form and distribution in striated muscle cells. — *Journ. Biophys., Biochem., Cytol., 3,* 269-300, 1957.
75. PRENANT A. — Les mitochondries et l'ergastoplasme. — *Journ. Anat. Physiol., 46,* 217-285, 1910.

76. PUTOIS J. — La ponction biopsie du rein. Structure et ultrastructure du rein normal et pathologique. — Thèse Méd., Toulouse, 1959.
77. REED R., RUDALL K. M. — Electron microscope studies of muscle structure. — *Biochem., Biophys. Acta, 2,* 19-26, 1948.
78. RÉGNIER C. — Etude histologique et électronique du rein normal et pathologique de l'enfant. (Prélèvement par ponction biopsie.) — Thèse Méd., Toulouse, 1959.
79. ROBERTSON J. D. — Some features of the ultrastructure of reptilian skeletal muscle. — *Journ. Biophys., Biochem., Cytol., 2,* 369-380, 1956.
80. — Preliminary observations on the ultrastructure of a frog muscle spindle ; *in* SJÖSTRAND F. S. and RHODIN J. : Electron microscopy. — *Proceedings of the Stockholm conf.,* septembre 1956. Almquist & Wiksell, édit., Uppsala, 1957.
81. RUBINSTEIN L. — Aging changes in muscle ; *in* BOURNE : The structure and function of muscle. — *Acad. press.,* New York and London, vol. II, 1960.
82. SJÖSTRAND F. S. — Electron microscopy of mitochondrial and cytoplasmic double membranes. — *Nature, 171,* 30, 1953
83. — The ultrastructure of cells as revealed by electron microscope. — *Inter. Rev. Cytol., 5,* 456-552, 1956.
84. SPIRO D. — The ultrastructure of striated muscle at various sarcomere lengths. — *Journ. Biophys., Biochem., Cytol., 2,* 157-162, 1956.
85. WITTER R. F., WATSON M. L., COTTONE M. A. — Morphology and A.T.P. ase activity of isolated mitochondria. — *Journ. Biophys., Biochem., Cytol., 1,* 127-138, 1955.

Dépôt légal 4e trim. 61, Aa. 366

Imp. Toulousaine (Vve LION), 16, rue Lakanal — TOULOUSE